Aus der Chirurgischen Klinik der Charité, Berlin.
(Leiter: Geh. Rat Prof. Dr. Sauerbruch.)

Über die Beziehungen der innersekretorischen Drüsen zum Skelettsystem.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Hans Dieckmann
aus Leer (Ostfriesland).

Tag der Promotion: 12. April 1935.

Kallmünz
Dissertationsdruckerei Michael Laßleben
1935.

12

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Magnus.
Referent: Prof. Dr. Rütz.
Korreferent: Geh. Rat Prof. Dr. Sauerbruch.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Die Produkte der innersekretorischen Drüsen haben auf das Skelettsystem, das wie kein anderes Gewebe einem so ständigen Wechsel in bezug auf den Um-, An- und Abbau unterworfen ist, einen ganz gewaltigen Einfluß. Weder durch mechanische Einflüsse, noch durch Ernährungsstörungen lassen sich so mächtige Störungen oder Deformitäten am Knochensystem hervorrufen wie auf dem Wege der Änderungen der inneren Sekretion. Das Skelettsystem ist von einem regelmäßigen Ablauf der inneren Sekretion unter allen Geweben und Organen des Körpers mit am allermeisten abhängig, und man hat den Knochen als ein besonderes sensibles „Erfolgsorgan" der innersekretorischen Drüsen angesprochen. Dabei ist es eine immer wieder bestätigte Tatsache, daß es vor allem das wachsende Skelett ist, welches auf die genannten Einwirkungen anspricht. Alle die auffallenden Veränderungen, welche experimentell am Knochen erzielt wurden, traten im wesentlichen nur bei im Wachstum begriffenen Tieren auf und zwar sind regelmäßig die Folgezustände um so hochgradiger, je früher die Funktionsstörungen einsetzen. Demgegenüber treten die Knochenveränderungen am erwachsenen Skelett wie z. B. die Akromegalie, gewisse osteomalazische Veränderungen etc. ganz in den Hintergrund.

Trotz einer fast unübersehbaren Reihe von Untersuchungen über die innere Sekretion sind wir doch gerade auf diesem Gebiete auch heute noch vor sehr vielen Rätseln. Nicht selten wurde bei anscheinend gleichem experimentellem Eingriff und gleichem pathologisch-anatomischem Befund ein verschiedenes Ergebnis gefunden. Solche Widersprüche sind meistens durch oft unübersehbare Ungleichförmigkeit des Ausgangsmaterials bedingt: Unterschied des Alters, der Rasse, der individuellen Konstitution, der Jahreszeit zu welcher z. B. ein experimenteller Eingriff stattfindet, sind Bedingungen für den Verlauf der spontanen oder gewollten Störung. Nirgends prägt sich beim Menschen oder selbst beim Säugetier die individuelle Reaktionsweise schärfer aus als auf dem Gebiete der hormonalen Wirkungen.

Eine andere Hauptschwierigkeit bei der Auswertung der experimentellen Ergebnisse auf dem Gebiete der inneren Sekretion stellt die bestehende Korrelation der einzelnen innersekretorischen Drüsen dar, die Eigenschaft derselben, bei Ausfall der einen vikariierend einzutreten oder bei Störungen der einen Drüse ebenfalls mit Störungen zu antworten. Es ist daher sehr schwer, die Rolle der einzelnen Drüsen richtig zu beurteilen, und in der Literatur tritt mehrfach die Tendenz zutage, die einzelnen Blutdrüsener-

krankungen als pluriglanduläre Erkrankungen aufzufassen. Die Folge davon muß sein, daß die einzelnen typischen Krankheitsbilder verwischt werden und daß das mühsam Errungene in der allgemeinen Verwirrung wieder verloren geht.

Es soll daher im folgenden versucht werden, die Wirkungen der einzelnen Drüsen auf das Skelettsystem darzustellen und zwar — soweit sich das durchführen läßt — nach dem Gesichtspunkt der Hyper- und Hypofunktion. Bezüglich der Beeinflussung des Skelettsystems durch die Inkrete überblicken wir die Minusseiten derselben besser als die Plusseiten; d. h. es wird in reinen Fällen des Fehlens einer Drüse meist deutlich, inwiefern sie an der Knochenveränderung beteiligt ist, während im Gegensatz zu der Hypofunktion die Frage der Hyperfunktion viel undurchsichtiger ist.

Schilddrüse und Skelettsystem.

Die Mitbeteiligung des Schilddrüsenhormons an den Vorgängen der Knochenneubildung ist wohl von allen endokrin bedingten die am längsten und sichersten bekannte. Entsprechend der dominierenden Stellung, welche die Schilddrüse als Lieferantin sekundärer Wachstumstriebe im Körper einnimmt, finden wir bei ihr am reinsten die Gegensätze zwischen Hypo- und Hyperfunktion. Auf der einen Seite haben wir die Hypothyreosis bei kongenitaler Aplasie und Hypoplasie, bei operativer Wegnahme oder Verkleinerung (ein Beispiel, welches gerade im jugendlichen, wachstumsfähigen Alter kaum noch vorkommt), beim endemischen Kropf; auf der anderen Seite die Thyreotoxikosen, Morbus Basedowii, Basedowoide und Kropfherz.

Hypofunktion der Schilddrüse.

Zur Kenntnis der Wirkung des Hypothyreoidismus auf das Skelettsystem wenden wir uns zunächst einmal den Krankheitserscheinungen des Myxödems zu. Man unterscheidet das kongenitale und das erworbene Myxödem. Ersteres beruht auf einem Fehlen oder Hypoplasie der Schilddrüsenanlage, während das erworbene Myxödem seine Ursache in einer Atrophie der normal angelegten Schilddrüse hat. Das Drüsenparenchym erscheint verödet und das Bindegewebe vermehrt, meist durch entzündlich-degenerative Veränderungen, seltener durch reine Atrophie. Tritt der Ausfall der Schilddrüsenfunktion nach Abschluß des Körperwachstums ein, so erfährt in der Regel auch das Skelettsystem keine Änderungen. Es sind deshalb in der Literatur bis in die letzte Zeit hinein beim Myxödem der Erwachsenen, mit Ausnahme der mit Akromegalie

kombinierten Fälle keine Angaben über Knochenveränderungen zu finden. Lediglich die infantile Form des Myxödems führt zu Wachstumsstörungen des Knochensystems und stellt mit dem kongenitalen Myxödem die Fälle dar, die vielfach als sporadischer Kretinismus dem endemischen gegenübergestellt werden.

Betrachten wir zunächst einmal die Fälle mit totaler Thyreoaplasie, weil sie die Wirkung des Hypothyreoidismus auf das Skelettsystem in reinster Form zeigen. Bei der Geburt selbst und kurz nachher scheint in den meisten Fällen die Störung noch nicht erkennbar zu sein, was wohl durch die ausgleichende Funktion der mütterlichen Schilddrüse zu erklären ist. Die meisten Beobachtungen von Athyreosis betreffen Kinder von wenigen Monaten oder Jahren, es liegen aber auch eine Anzahl gut beglaubigter Fälle älterer Individuen u. a. von Langhans, Bourneville, Aschoff, Maresch, Erdheim, Dieterle und Rößle vor. Auffallend bei der Athyreose ist vor allem die allgemeine Wachstumshemmung, die besonders in den langen Röhrenknochen zutage tritt. Die Kranken bleiben Zwerge. Jegliches Wachstum hört auf. Lediglich die bei Eintritt der Athyreose bereits verknöcherten Skelettteile gestatten eine minimale Vergrößerung der Körperlänge, die bei voll entwickelten Formen unter einen Meter bleibt. Sie betrug bei einem 11 jährigen Mädchen (Maresch) nur 77 cm, bei der 28 jährigen von Rößle beschriebenen Zwergin 99 cm. Neben der Störung im Längenwachstum findet sich eine Verzögerung im Auftreten der Knochenkerne und im Epiphysenschluß. Auch die periostale Verknöcherung ist gehemmt. Die Epiphysenfugen gelangen in den vollkommenen Formen überhaupt nicht zur Verknöcherung. Sehr charakteristisch ist die Wachstumsstörung des Keilbeins. Daraus resultiert die tiefe Einziehung der Nasenwurzel, welche dem Gesichtsausdruck des Athyreotischen ein ganz besonderes Gepräge verleiht. Gerade dieses Merkmal dürfte neben dem Zwergwuchs den Ausschlag dafür gegeben haben, vom klinischen Standpunkt aus die Athyreosis als sporadischen Kretinismus zu bezeichnen. Das Längenwachstum der ursprünglich knorpligen Schädelbasis erleidet also eine Hemmung. Übrigens kann auch das Wachstum der bindegewebig vorgebildeten Knochen eine Verzögerung erleiden; denn bei dem Falle von Bourneville war im Alter von zwanzig Jahren die große Fontanelle noch offen, ebenso bei dem Fall von Maresch und Rößle im Alter von 11 und 28 Jahren. Zwischen Dauer der offenen Fontanelle und Schwere des Falles besteht — bei angeborener Athyreose — meist ein direktes Verhältnis (Siegert). Die Betrachtung der von Bourneville, Mac Callum und Rößle abgebildeten Skelette zeigt außerdem eine Kürze der Arme und Beine im Verhältnis zum Rumpf und andererseits eine auffallende Größe des Kopfes; also Proportionen, wie wir sie im

Kindesalter vorfinden bleiben bei Athyreotischen, welche das Pubertätsalter erreicht haben, gewahrt.

Im Gegensatz zur totalen Thyreoaplasie handelt es sich natürlich beim gewöhnlichen Hypothyreoidismus um keinen Stillstand, sondern nur um eine verschieden starke Hemmung des an und für sich ganz normalen Wachstums und der Ossifikation.

Haben wir schon oben festgestellt, daß bei der Athyreosis vor allem das Längenwachstum der Knochen leidet, so ist es auch nicht verwunderlich, daß die Stellen, wo dieses Längenwachstum stattfindet, von der Norm abweichen. Die Epiphysenscheiben der Röhrenknochen und die übrigen Knorpelfugen des Skeletts werden nur in sehr geringem Maße in Knochen übergeführt und erhalten sich deshalb über die normale Wachstumsperiode hinaus. Bei den 35-, 37- und 38 jährigen Athyreotischen von Marchand, Bourneville und Rößle waren noch sämtliche Knorpelfugen erhalten, unter ihnen auch die Synchondrosis sphenooccipitalis, in welcher das Längenwachstum der Schädelbasis vor sich geht. Die histologischen Untersuchungen, welche von Langhans, Maresch, Dieterle, Stoccada und Wegelin an den Knorpelfugen athyreotischer Individuen vorgenommen sind, haben ergeben, daß vor allem die primitiven Markräume verändert erscheinen. Sie sind eingeengt und häufig gegen den Knorpel durch eine quere Knochenlamelle abgeschlossen. Im Radiogramm sind alle Diaphysen durch diese Knochenplatte scharf begrenzt. Oftmals liegen mehrere von ihnen übereinander. Von Goetzky und F. Weihe werden sie als „radiologischer Ausdruck einer periodisch stattfindenden thyreopriven Hemmung der enchondralen Knochenbildung" angesprochen. Diese Knochenlamellen sind nun zwar kein spezifisches Attribut der hypothyreotischen Wachstumsstörung, sondern wir haben es dabei lediglich mit einem Merkmal von einer gewissen diagnostischen Bedeutung auch bei vielen Fällen von Hypo- oder Athyreose zu tun. Knorpelveränderungen können ebenfalls auftreten, doch sind sie weniger regelmäßig vorhanden und bestehen hauptsächlich in einer geringeren Wucherung der Knorpelzellen, so daß die Wucherungszone verschmälert erscheint. Die Verkalkung ist jedoch nicht im mindesten gestört. Jedenfalls muß der Grund für die mangelhafte Ossifikation in der ungenügenden Knorpelresorption von seiten des Markes gesucht werden. Bei der histologischen Untersuchung fand ebenso wie Dieterle auch Kassowitz einen gewissen Grad von Sklerose des Knochens, die wohl als Folge der weniger als die Resorption geschädigten Apposition aufzufassen ist. Das Knochenmark zeigt reichlichen Fettgehalt analog dem Verhalten des Markes beim physiologischen Wachstumsstillstand und nach Aschoff abnorm reichen Gehalt an lymphoiden Elementen.

Zu der Verzögerung des Epiphysenschlusses gesellt sich als zweites wichtiges und für die Krankheit charakteristisches Moment das stark verspätete Auftreten der Knochenkerne in den Epiphysen, und ebenso bilden sich auch in den kurzen Knochen die endochondralen Knochenkerne später als normal aus. Es können sich also für 4—6 jährige Kinder Verhältnisse finden, wie sie für Neugeborene charakteristisch sind. Bei dem 19 jährigen Mädchen von Wegelin und ebenso bei dem 13 jährigen Mädchen von Mac Callum waren die Epiphysen von Femur, Tibia und Fibula zum großen Teil noch knorplig. Sehr instruktiv sind auch die Befunde an dem Hand- und Fußwurzelskelett, da sie besonders reich an erst nach der Geburt in ziemlich sicher bekannter Reihenfolge auftretenden Knochenkernen sind. Sie eignen sich daher vorzüglich zur Beurteilung des Beginnes der Athyreose. In einer großen Zahl der Fälle von in den ersten Kinderjahren beobachteter Athyreose fehlt in der Mittelhand jeder Kern, womit erwiesen ist, daß die Ossifikation im Momente der Geburt sistierte oder nur noch minimale Fortschritte machte. In anderen Fällen dagegen beweisen Keilbeinkerne im Mittelfuß, Triquetrum und Radiusepiphysenkern in der Mittelhand, Metakarpal- und Phalangealkerne, daß 1—4 Jahre nach der Geburt die Ossifikation normal, unbehindert verlief, also von angeborener Athyreose keine Rede sein kann. Zwischen der Rückständigkeit des Skelettes und der Schwere der Erkrankung besteht keine Relation, wohl aber zwischen dem Beginn des Myxödems und der Skelettentwicklung. (Näheres s. bei Siegert.)

Deformitäten der Wirbelsäule, des Brustkorbes und der Extremitäten erwähnt Heyer bei Athyreotischen und auch bei den Fällen von Bourneville, Schulze und Wegelin wurden Deformitäten der unteren Extremitäten im Sinne von Coxa vara bzw. von O-Beinen beobachtet. Wegelin hält sie jedoch für Belastungsdeformitäten, besonders des Femurs, dessen Hals im Zusammenhang mit dem Kopf knorplig bleibt. Dafür spricht auch der Fall von Mac Callum und Fabyan, welcher überhaupt nie gehen lernte und bei dem solche Deformitäten nicht wahrnehmbar waren. Gelegentlich begegnet man auf Radiogrammen der zuerst von Alban Köhler beschriebenen und als charakteristisch für Hypothyreose erklärten Ausbildung separater Epiphysenkerne an der Basis sämtlicher, nicht bloß wie in der Norm, bloß an der Basis des ersten Metakarpalknochens. Sogenannte Pseudoepiphysen (knopfförmige Verdickung der Knochenenden) fand Josefson in 55% aller Fälle von endokrinen Wachstumshemmungen, darunter besonders auch bei Hypothyreoidismus und speziell infantilem Myxödem.

Daß die oben genannten Skelettveränderungen tatsächlich auf dem Mangel an Schilddrüsenfunktion beruhen, wird durch die Er-

fahrungen bei der Kachexia thyreopriva bewiesen. Gleichsam die Probe aufs Exempel lieferten die Beobachtungen von Kocher, Reverdin und Grundler-Nauwerck. Letztere fanden bei einem Patienten, bei dem im 10. Lebensjahr die Totalexstirpation der Schilddrüse gemacht wurde, ein Zurückbleiben im Wachstum und eine Persistenz sämtlicher knorpliger Epiphysenscheiben in Humerus und Femur bis ins 28. Lebensjahr, in welchem der Patient starb. Auch die Epiphyse des Trochanter major war knorplig. Dasselbe stellte Wegelin in einem Falle fest. Die Synchondrosis sphenooccipitalis, die Knorpelfugen des Hüftbeins, die Epiphysenscheibe im oberen Femurende und Teile der Knorpelscheibe waren erhalten.

Daß die Störungen bei Kachexia strumipriva auch röntgenologisch in die Erscheinung treten, hat Mau an einem Knaben, der in dem zarten Alter von 3 Wochen wegen eines die Trachea komprimierenden Kropfes im Notzustande operiert werden mußte, nachgewiesen. Zwar war die Exstirpation keine totale; immerhin stand das Handskelett im Alter von $8^3/_4$ Jahren noch auf der Stufe eines dreijährigen Kindes. Die Körperlänge betrug nur 92 cm. Dasselbe Ergebnis hatten auch die zahlreichen Tierversuche, die zuerst von Schiff 1856—1858 an verschiedenen Tierspecies vorgenommen wurden. Seine Erfahrungen wurden bald von Ord, Hoffmeister, v. Eiselsberg und Biedl bestätigt. Bei Kaninchen, Schafen, Ziegen und Hunden erscheint nach der Thyreoidektomie das Längenwachstum gehemmt; die Knorpelfugen bleiben länger erhalten und die Knochenkerne bleiben in ihrer Entwicklung zurück. Bezüglich des periostalen Wachstums ist im Tierversuch ein Unterschied zwischen Pflanzen- und Fleischfressern. Erstere bekommen dicke, letztere (Hund) behalten schlanke Knochen. Erstaunlich rasch sollen die Wirkungen des Schilddrüsenausfalls an den Epiphysen zu sehen sein. So gibt Dieterle an, daß die ersten Veränderungen des Knochenmarkes bei Katzen nach Totalexstirpation der Thyreoidea bereits wenige Tage später an der Epiphysenlinie nachzuweisen sind. v. Eiselsberg macht noch besonders auf die Veränderungen der Schädelform aufmerksam, welche durch das verminderte Längenwachstum der Schädelbasis hervorgerufen wird. Histologisch findet man nach Hoffmeister in den verdickten Epiphysenscheiben eine Herabsetzung der Knorpelzellwucherung mit Quellung und Zerklüftung der Grundsubstanz, nebst Schrumpfung und teilweisem Untergang der Zellen. Die jungen Markräume sind kürzer und rundlicher und weniger gleichmäßig in der Einbruchslinie verteilt.

Hoffmeister ist geneigt, in erster Linie die Knorpelveränderungen für die Ossifikationshemmung verantwortlich zu machen, doch haben neuere Untersuchungen von Dieterle, Hagenbach und Stoccada gezeigt, daß die zuerst auftretenden Veränderungen die pri-

mitiven Markräume betreffen, welche ihr Vordringen in den Knorpel einstellen und sich allseitig mit einer dünnen Knochenschicht umgeben, welche dem Knorpel entlang sogar einen „Querbalken" bilden können. (Hagenbach.)

Die Hemmung des Knochenwachstums beruht nach Dieterle bei der Thyreoidektomie auf einer Abnahme der Lebensenergie sämtlicher Teile und vollzieht sich eben unter ähnlichen histologischen Veränderungen wie beim physiologischen Altern des Organismus. Die Ähnlichkeit mit den bei der menschlichen Athyreose auftretenden Störungen ist jedenfalls unverkennbar.

Einen weiteren Beweis für den thyreogenen Ursprung der Skelettveränderungen stellen die Erfolge der Schilddrüsentherapie bei A- bzw. Hypothyreoidismus sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch dar. Auch dann, wenn bei dem Menschen die Therapie erst nach dem 20. Lebensjahr einsetzt, reagiert das Skelettsystem noch in ausgesprochenem Maße. Bei den unvollkommenen Formen kann es noch in vorgerücktem Alter zur Verknöcherung der Epiphysenfugen kommen. Dann hat die Behandlung natürlich auf das Größenwachstum keinen Einfluß mehr.

Über die Veränderungen in der chemischen Beschaffenheit der Knochen infolge Fehlens des Schilddrüsenhormons berichtet F. S. Hammet auf Grund seiner Analysenergebnisse von etwa 1400 Knochen von normalen, schilddrüsen- und nebenschilddrüsenlosen Tieren. Die Knochen von schilddrüsenlosen Ratten sind wasserärmer als sonst. Dementsprechend ist der Gehalt an organischer Substanz und an Mineralbestandteilen erhöht. Der Ca-Gehalt der Knochen ist dabei relativ erniedrigt, der Mg-, und teilweise auch der P-Gehalt relativ etwas erhöht.

Daß bei der Kachexia thyreopriva vor allem die Knochenneubildung leidet, geht auch aus dem nachteiligen Einfluß hervor, welchen die Thyreoidektomie auf die Heilung von Knochenbrüchen ausübt. Diese Tatsache ist vor allem von Steinlein, Bayon und Veillon studiert worden. Es wird reichlich weicher Kallus gebildet, die knöcherne Umwandlung und der Abbau des knorpligen Kallus ist aber gehemmt, so daß die Verfestigung der Fraktur gegenüber normalen Kontrolltieren sehr verspätet erfolgt. Bei Thyreoidineinspritzungen sahen zwar Veillon, Ser und Berucci und Horrel und Morel keinerlei Wirkung am Knochen, dagegen konnten Bayon, Palleri und Morgari sowie Chapelier prompte begünstigende Einwirkungen von Thyreoidin auf die Kallusbildung bei ihren Versuchstieren feststellen. Doch vermochte bei Bayon die Schilddrüsenfütterung den Drüsenverlust bei der Frakturheilung nur teilweise zu ersetzen.

Der endemische Kretinismus ist von dem eben beschriebenen

sporadischen abzugrenzen. Während beim letzteren, wie wir gesehen haben, die Schilddrüse ohne Zweifel im Mittelpunkt der Pathogenese steht, ist dies für jenen nicht erwiesen, zumal der anatomische Befund an der Schilddrüse beim endemischen Kretinismus ein sehr wechselnder ist und nur gezwungen mit einer Hypofunktion in Übereinstimmung zu bringen ist. Für Wesensgleichheit haben sich Kocher, Bayon und Weygandt ausgesprochen, gegen ihre Identität die beiden Bircher, Dieterle, Scholz u. a. Zwar finden wir beim endemischen Kretinismus eine große Reihe von Merkmalen wieder, die oben bei der Besprechung des sporadischen Kretinismus genannt worden sind. Aber neben solchen auf Hypothyreose beruhenden Skelettveränderungen kommen nun aber in gewissen Endemiegebieten auch Wachstumsüberschüsse vor, indem offenbar unter dem Einfluß der verstärkt sezernierenden Schilddrüse das Knochenwachstum besonders stark angeregt wird (Basedowifizierung u. a..). Es betrifft dies ganz besonders die Streckung zur Zeit der Pubertät. Hiermit stimmt überein, daß Heller in Kropfgegenden der Schweiz nicht bloß Verzögerungen, sondern auch vereinzelt Beschleunigungen im Auftreten der Knochenkerne feststellen konnte. Andrerseits steht aber auch fest, daß gerade die typischen Fälle von Morbus Basedowii mit der geographischen Verbreitung des Kropfes nichts zu tun haben. Diese Widersprüche lassen sich durch die klinisch und pathologisch-histologisch wahrscheinlich gemachte Annahme von Hotz überbrücken, daß der Kretinismus der Kropfgegenden zur Zeit der Entstehung keine Hypo-, sondern eine Hyperthyreose ist und erst im vollendeten Stadium in eine Hypothyreose umschlägt. Bei jugendlichen Kretinen entspricht das mikroskopische Bild — diffuse und nodöse, weiche und blutreiche Struma mit kleinen Follikeln, dünnflüssigem Kolloid, hohem Epithel, Papillenbildung und Lymphozytenherden — eher einem Reizzustande, daher auch Besserung oder Heilung durch Verkleinerung des Kropfes. Erst später tritt der Zustand der nodösen und bindegewebigen Degeneration mit Atrophie und Mangel an normalem Gewebe auf. Man kann aber trotz des vorübergehenden Reizzustandes der Schilddrüse und trotz allen noch zu erwähnenden Einwänden nicht umhin, den endemischen Kretinismus als Hypothyreoidismus im wesentlichen anzusehen und damit auch speziell die mit ihm verknüpften Störungen des Skelettsystems unter die hypothyreotischen zu zählen.

Die Störungen des Skelettsystems zeigen aber eine viel größere Mannigfaltigkeit als beim sporadischen Kretinismus. Nirgends ist ein spezifischer Befund. Von einer gewissen Regelmäßigkeit ist höchstens die Unregelmäßigkeit in der Ossifikation und Reihenfolgestörungen im Auftreten der Knochenkerne (Rößle). Das Hauptmerkmal der Knochenwachstumsstörung beim Kretinen bildet natür-

lich der Zwergwuchs. Er ist aber nicht so ausgesprochen wie beim Myxödem. Die Mehrzahl mißt mindestens 130—140 cm. Als „Extrem" führt Wagner v. Jauregg gelegentlich eines Berichtes über den Kretinismus in Steiermark einen 22 jährigen Kretin mit 89 cm und einen 24 jährigen mit 92 cm an. Die individuelle Wachstumshemmung ist außerordentlich verschieden. Die Körperlänge bei ganz jugendlichen steht durchschnittlich der Normalgröße näher als beim Erwachsenen. Sowohl beim Myxödem wie beim Kretinismus setzen die Störungen zu gleicher Zeit ein. Auch der Schädel zeigt beim endemischen Kretinismus größere Verschiedenheiten; bei manchen ist er klein, abgeplattet, die Stirn niedrig fliehend; bei anderen ist er abnorm groß. Die Nasenwurzel ist regelmäßig eingezogen. Scholz hat sich unendliche Mühe gegeben, irgendeine durchgehende spezifische Proportion herauszufinden. Das ist ihm nicht gelungen. Die Ursache liegt in der mehr oder weniger ausgesprochenen Wachstumshemmung der zentral gelegenen Schädelknochen. Bei den Skelettveränderungen sind namentlich Ankylosen und Skoliosen häufig. Oft findet sich allseitige Verengerung des Beckens. Das Handskelett zeigt Maulwurfstatzenform, analog finden sich am Fußskelett Klump- und Hohlfüße. Eine klinisch wichtige Knochendeformität ist die Abplattung der Femurgelenkköpfe und die damit verbundene Verkürzung und Varusstellung des Schenkelhalses. Ein häufiges Vorkommnis bildet die doppelseitige Coxa vara. Nach Gegenbaur ist der Schenkelhalsneigungswinkel in der Jugend steiler und nähert sich im Alter dem rechten Winkel. Neben der Weichheit der Knochen durch verzögerte Ossifikation in der Jugend kann also beim endemischen Kretinismus auch ein vorzeitiges Altern ätiologisch für Coxa vara in Betracht kommen. Der Gelenkkopf erscheint im Röntgenbilde von oben nach unten zusammengedrückt, wie wenn er in früher Jugend bei noch teigiger Konsistenz belastet worden wäre (s. oben). Häufig ist außerdem Genu valgum und varum.

Die Störung im Knochenwachstum besteht ebenso wie beim sporadischen Kretinismus in Verzögerung des Epiphysenschlusses und in verspätetem Auftreten der Knochenkerne. Letzteres wurde besonders häufig an der unteren Femurepiphyse beobachtet. Die Hemmung der Verknöcherung ist allerdings nicht so ausgesprochen wie beim sporadischen Kretinismus. Sie betrifft nur das Entwicklungsalter. Jenseits des 30. Lebensjahres werden die Epiphysen und Synchondrosen nur ausnahmsweise offen gefunden. Da nicht alle Knochen gleichmäßig befallen sind, kann es auch zu einer Dysproportion der Gliedmassen kommen, indem die Extremitäten gegenüber dem Rumpf stärker im Wachstum zurückbleiben. Die Summe vieler, scheinbar kleiner Abweichungen von der normalen Knochenform ergibt eine gewisse Verunstaltung des ganzen Körperbaues.

Es liegen also beim endemischen Kretinismus bezüglich des Knochenwachstums in der Hauptsache dieselben Störungen vor wie beim Hypothyreoidismus. Das Offenbleiben der Epiphysen, das verspätete Auftreten von Knochenkernen ist beiden Störungen gemeinsam. Der Grad ist beim sporadischen Kretinismus aber ein höherer. Vor allem stimmen auch die histologischen Bilder der Wachstumsstörung am Knochen bei Kretinismus und Athyreosis im Prinzip überein. (Stoccada.) „Bei dem endemischen Kretinismus ist lediglich die Summe der Störungen eine andere als beim sporadischen. Der letztere ist, hochgradige Mißbildung der Schilddrüse vorausgesetzt, in allen Symptomen eine Intensivierung des ersteren: so wird man wohl das Verhältnis beider Entwicklungskrankheiten am besten kennzeichnen" (Rößle).

Weitere Beweise für die Identität der Knochenwachstumsstörung mit dem Athyreoidismus bilden die Einzelstörungen der Intelligenz, der geschlechtlichen Reifung, des Stoffwechsels und des Habitus, die im selben Sinne abgeändert sind, außerdem die übereinstimmenden Sektionsbefunde bezüglich des gleichen Verhaltens der übrigen endokrinen Drüsen bei sporadischem und endemischem Kretinismus und die Erfolge der Schilddrüsentherapie. Letztere ist gerade für kretinistische Kinder eine dankbare Aufgabe. Es kommt zur Steigerung des Allgemeinwachstums, zu überraschendem Längenwachstum der Röhrenknochen im Laufe von Monaten und Jahren, selbst in einem Alter, in dem normalerweise ein Längenwachstum nicht mehr stattfindet. Auch die Entwicklung der Knochenkerne im Hand- und Fußskelett ist vorgeschritten.

Hyperfunktion der Schilddrüse.

Im Gegensatz zu den eben geschilderten hypofunktionellen Schilddrüseneinwirkungen am Skelett sind auch Untersuchungen über die Wirkung einer Hyperfunktion angestellt worden. Wenn man bedenkt, daß die A- bzw. die Hypothyreosen die stärksten Hemmungen des Knochenwachstums im Gefolge haben, so liegt es nahe, bei der Hyperfunktion an ein beschleunigtes Knochenwachstum zu denken. Von einem gesteigerten Längenwachstum und einem verfrühten Auftreten von Knochenkernen beim Reizzustande der Schilddrüse war oben schon die Rede, und auch Stettner betonte die Steigerung des Längenwachstums und eine gewisse Frühreife der Ossifikation bei hyperthyreotischen Zeichen. Auch beim Morbus Basedow kommen einige Anomalien relativ häufig zur Beobachtung, wenn auch ein spezifischer Befund am Skelettsystem dabei heute noch strittig ist. Veränderungen treten nur dann auf, wenn die Krankheit sich bei jugendlichen Individuen entwickelt. Holmgren

wies darauf hin, daß etwa 75,5% der Basedowkranken im Wachstumsalter großwüchsig sind, also ein gesteigertes Längenwachstum vorliegt, das aber wegen des verfrühten Epiphysenschlusses früher zum Stillstand kommt. Das Längenwachstum bleibt in normalen Grenzen. Infolge der wachstumsübertreibenden Wirkung der Schilddrüse kommt es also lediglich in einer kürzeren Zeit zur Entwicklung des Knochenwachstums. Auf die langen schlanken Extremitätenknochen namentlich auf die spitzen Endphalangen hat zuerst Revilliod aufmerksam gemacht und gemeinsam mit Köppen auf die abnorme Biegsamkeit und Weichheit der Knochen bei Morbus Basedow hingewiesen. (Über Schilddrüse und Osteomalazie s. unten.) Auf der anderen Seite finden sich auch Angaben über eine ungewöhnliche Dicke der Schädelknochen (Peters). Doch scheint es sich hier um Kombinationen von Morbus Basedow mit der später noch zu beschreibenden Akromegalie zu handeln. Störungen in der Verkalkung fehlen beim echten Morbus Basedow durchaus.

Steigerung des Längenwachstums bei Hyperthyreoidismus zeigen auch die Verfütterungsversuche von Schilddrüsensubstanz. In großen Mengen verfüttert wirkt sie stark toxisch, während kleine Dosen eine deutliche Förderung des Wachstums bewirken. So sah Moussu (1899) bei Hunden nach kleinen Dosen Wachstumsförderung, ebenso Schäfer (1912) bei Ratten. Bei zu starker Zufuhr tritt die Ossifikation sogar zu früh ein, so daß das Körperwachstum zurückbleibt. So sind auch Birchers Versuche (1910) zu bewerten, der bei Ratten über Hemmung des Wachstums mit Beschleunigung der Verknöcherung berichtet. Die Anregung der Verknöcherungsprozesse durch Schilddrüsensubstanz zeigt sich auch bei der Rachitis. Hoskin beobachtete (1916) bei kleinen Dosen eine Förderung des Wachstums und auch Isovesco (1913) sah nach Injektionen von Schilddrüsensubstanz bei jungen Ratten eine geringe Wachstumsförderung.

Schilddrüse und Gelenkerkrankungen.

Es sei hier noch kurz auf die Gelenkerkrankungen hingewiesen, die bei Störungen der Schilddrüsenfunktion häufig beobachtet werden. Erst in neuerer Zeit ist man mehr und mehr auf bestimmte Beziehungen zwischen den Gelenken und den endokrinen Drüsen aufmerksam geworden, und zwar hauptsächlich auf Grund klinischer Beobachtungen. Funktionelle Zusammenhänge endokriner Organe mit Gelenkkrankheiten können aus klinischen Zustandsbildern mit mehr oder minder großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden. Auch ist es unwahrscheinlich, daß eine direkte humorale Einwirkung von endokrinen Sekreten auf den Gelenkknorpel sich vollzieht. Daß aber Beziehungen bestehen zwischen endokrinem System

und dem Gelenkapparat, steht außer Frage, und gerade in jüngster Zeit hat sich die Zahl der einschlägigen klinischen Beobachtungen mehr und mehr gehäuft. Bei den Gelenkveränderungen betrachten wir zunächst die, die primär-ossär zutage treten. Von den Schilddrüsenstörungen ist es vor allem die Hypofunktion, die diese Veränderungen hervorruft. Sie finden sich besonders häufig bei Jugendlichen. Wir sehen auffallend häufig das Hüftgelenk, oft symmetrisch, betroffen. Der Typus des Perthes'schen Hüftkopfes, bzw. seine Endausgänge, beherrschen hier das Bild. Die erste derartige Beobachtung stammt von Läwen, der bei einem 11 jährigen kretinoiden Mädchen beiderseits den für die Perthessche Erkrankung charakteristischen Befund erheben konnte. Zwei weitere ähnliche Fälle beobachtete Roth (11- und 23 jährige Patientin). Weitere Beobachtungen von Brandes, Klar, Kostlivy gehören ebenfalls hierher. v. Seemen hat auf Grund von 4 Beobachtungen auf diese Zusammenhänge hingewiesen. Auch bei seinen Fällen handelt es sich meist um doppelseitige Störungen der Hüftgelenke im Sinne einer Osteochondritis dissecans, auch der Perthesschen Erkrankung oder auch von Coxa vara-Bildung. Sandocz wies darauf hin, daß er unter 12 Fällen von Perthesscher Erkrankung 4 Fälle bei Zwergkretinen feststellen konnte. Diesen primär-ossären Gelenkveränderungen stehen diejenigen gegenüber, wo die Störungen primär vor allem in den Geweben der Kapsel, bzw. Synovialis und weiterhin im Gelenkknorpel sich bemerkbar machen, während Knochenveränderungen dann erst sekundär auftreten. Die Veränderungen dieser Gruppe sind hauptsächlich die Erkrankungen späterer Lebensjahre, der polyarthritische Charakter des Leidens steht im Vordergrunde. Es sind vorwiegend die kleineren Gelenke speziell der Hand und Finger betroffen, dann aber auch beide Kniegelenke. Th. Kocher spricht von einem „Rheumatismus thyreoprivus", der durch Thyreoidin heilbar war. Auch Williaminoff, Brugsch, Levy u. a. haben von solchen Heilungen derartiger Gelenkstörungen berichtet. Bei Hyper- bzw. Dysfunktion der Schilddrüse, beim Basedow, wird öfters gleichzeitige Gelenkerkrankung beschrieben. Falta und auch A. Kocher erwähnen Beobachtungen von Basedow und Arthritis deformans. Jones sah in 14 Fällen von Basedow Arthritis und sechsmal derartige Arthritis verbunden mit inkomplettem Basedow. H. Curschmann, Deutsch, Neumann und Lande fanden in Verbindung mit Basedow mehr oder minder schwere Arthritis, besonders der Hand- und Fingergelenke mit Versteifung, Subluxationen und Heberdenschen Knoten. Payr und Williaminoff berichten von Besserung auch der Gelenkbeschwerden nach Entfernung der hyperthyreotischen Struma.

Über die Frage, auf welchem Wege die zweifellos bestehenden Zusammenhänge sich abspielen, sind wir noch vollkommen im Un-

klaren. Es erübrigt sich daher auf die zahlreichen Theorien einzugehen. Jedenfalls sind die Gelenkveränderungen bei Störungen der Schilddrüsenfunktion keinesfalls als spezifisch anzusehen. Wir finden sie auch bei ganz normalen Verhältnissen des endokrinen Systems. In dieser Beziehung ist auch ein deutlicher Unterschied zwischen den Gelenkveränderungen und den anderen Störungen der Schilddrüsenfunktion an den knöchernen Wachstumszonen, wo die entsprechende endokrine Störung mit viel größerer Regelmäßigkeit Erscheinungen macht, die durch kaum einen anderen Faktor hervorzubringen sind. Nach Ansicht vieler Autoren (W. Müller, Roth, v. Seemen u. a.) stellt die endokrine Störung nur eine Teilkomponente dar, die an sich keine Knochenveränderungen bewirkt, aber Dispositionen schafft, so daß andere Momente, hauptsächlich mechanische Kräfte, sich auswirken können und nun die Veränderungen entstehen, die auch unter der Folge der mechanischen Wirkung in Kombination mit anderen Faktoren auftreten können.

Schilddrüse und Rachitis bzw. Osteomalazie.

Am Schluß dieses Abschnittes sei auf die Beziehungen zwischen Schilddrüsenfunktion und Rachitis bzw. Osteomalazie, die Rachitis der Erwachsenen, hingewiesen. Im Laufe der Zeit ist eine Funktionsstörung von fast jeder einzelnen innersekretorischen Drüse als direkte oder indirekte Ursache der Rachitis bzw. Osteomalazie angesehen worden. Manche Verfasser haben bloß ihrer Meinung Ausdruck gegeben, daß Krankheiten wie Rachitis und Osteomalazie durch Störung endokriner Drüsenfunktion bedingt sei, ohne daß sie irgendeine besondere Drüse verdächtigen. Manche Forscher sind der Ansicht gewesen, daß die Krankheiten auf ein Versagen mehrerer Drüsen zurückzuführen seien. Die meisten Untersuchungen haben sich aber mit der Schilddrüse, den Keimdrüsen, der Thymus und den Epithelkörperchen befaßt. Hier sei zunächst auf die Bedeutung der Schilddrüse hingewiesen.

Hönnicke hat als erster die engen Beziehungen der Schilddrüse zur Osteomalazie festgestellt, die sich darin äußern, daß die geographische Verbreitung von Struma und Osteomalazie die gleiche ist, daß eine ganze Reihe von klinischen Symptomen der letzteren nicht aus der Erkrankung des Skeletts zu erklären, sondern thyreogenen Ursprungs sind, daß häufig Strumen bei Ostemalazischen bestehen und in einzelnen Fällen das volle klinische und anatomische Bild der Basedowschen Krankheit neben der Osteomalazie vorhanden ist. Aber aus diesen Kombinationen können kausale Zusammenhänge mit Sicherheit nicht geschlossen werden. Außerdem ist nach Beobachtungen von Everke, Bossi u. a. der Kropf gerade in Gegenden,

in welchen die Osteomalazie endemisch ist, selten. Der erste Sektionsfall von Basedow und Osteomalazie war der von Recklinghausen mitgeteilte (23 jährige Nullipara). Hönnicke selbst beobachtete einen 47 jährigen Mann. Beide Male war der Morbus Basedow klinisch die Haupterscheinung, die Osteomalazie aber ebenfalls vollentwikkelt. Klinische Fälle gleicher Art sind in größerer Zahl bekannt und gewöhnlich als Komplikation der Basedowkrankheit durch Erweichung des Skelettes dargestellt worden, und Revilliod spricht von einer „zum Bilde des Thyreoidismus gehörigen Osteomalazie". Jaksch und Ratky berichteten über einen Fall, den sie für Osteomalazie hielten, sie trat nach Abbindung der oberen und unteren Schilddrüsenarterie bei einem Erwachsenen mit Basedowscher Krankheit auf. Aber ebenso sind umgekehrt bei Osteomalaziekranken, auch in Fällen puerperalen Ursprungs, Basedowsymptome in mehr oder weniger großer Vollständigkeit festgestellt worden. H. Curschmann macht darauf aufmerksam, daß bei nicht puerperaler Osteomalazie diese Erscheinungen des Hyperthyreoidismus auch im höheren Lebensalter im 6. und sogar 8. Lebensjahrzehnt vorkommen, wo der Morbus Basedow allein sehr selten beobachtet wird.

In noch anderen Fällen erscheinen im klinischen Bild der Knochenerweichung nicht hyper- sondern hypothyreotische Symptome, vor allem Myxödem. Lanz bemerkte gewisse Änderungen des Knochenwachstums in Fällen von Kachexia strumipriva bei jungen Leuten und empfahl Thyreoidin zur Rachitisbehandlung. 1896 gab Heubner einem Säugling mit zweifelhaftem Myxödem und Rachitis Thyreoidin. Die allgemeine Besserung war so plötzlich, daß er es in vier anderen Fällen von unkomplizierter Rachitis versuchte. Wieder war die Allgemeinbesserung sehr gut, aber die Behandlung beeinflußte die Knochenentwicklung nicht stark und die Säuglinge erwarben nicht die Fähigkeit zu gehen. Die beim Myxödem auftretenden Knochenveränderungen und der unterbleibende Verschluß der Epiphysenfugen nach Exstirpation der Schilddrüse führten Hofmeister zu der Annahme einer Hypothyreose bei der Osteomalazie bzw. Rachitis; auch die Untersuchungen von Panse, der bei trächtigen Tieren durch die Entfernung der Schilddrüse osteomalazieähnliche Krankheitsbilder erzielen konnte, weisen darauf hin. Hofmeister nannte den Zustand Chondrodystrophia thyreopriva, da das histologische Bild an der Epiphyse dasselbe war wie bei sog. fetaler Rachitis, nicht aber wie bei echter Rachitis. Daß das anatomische Bild bei der Athyreose und bei der Rachitis ganz verschieden ist, zeigt auch Siegert an dem verschiedenen Knochenbefund. Fehlendes Knorpelwachstum, normale Verkalkung, aufgehobene physiologische Tätigkeit der Osteoblasten, verminderte Knochenbildung seitens des Periostes bei der Athyreose, als deren

Folge leicht sklerotisierte, sehr kalkhaltige, relativ zu schwere Knochen. Umgekehrt normales Knorpelwachstum mit gewaltiger Knorpelverdickung wegen mangelnder Verknöcherung, verminderte oder fehlende Verkalkung, pathologische Knocheneinschmelzung, periostale, verstärkte Wucherung, porotisches Knochengewebe, Kalkarmut und relativ zu leichte Knochen bei der Rachitis! Kocher hat zusammen mit v. Trachewski trächtigen Tieren die Schilddrüse entfernt und dadurch bei den Jungen „fötale Rachitis" erzeugt. Die Athyreose würde also eine gewisse Disposition für Rachitis schaffen, wie dies auch Wegelin nach den Versuchen von Claude und Rouilliard für wahrscheinlich hält. Auch Guggisberg lehnt die Identität von Hypothyreose und osteomalazischen Knochenerweichungen ab; die Versuche beweisen nur die Beziehungen der Schilddrüse zum Knochenaufbau und dessen Störungen durch Veränderung der Thyreoideainkrete.

Zusammenfassung über die Beziehungen der Schilddrüse zum Skelettsystem.

Zusammenfassend kann über die Beziehungen der Schilddrüse zum Skelettsystem folgendes gesagt werden: Die Schilddrüse hat ohne Zweifel Einfluß auf das wachsende Skelett, und zwar scheint sie besonders das Tempo und das Maß der Knorpelwucherung zu regulieren. Bei ihrer Unterfunktion, die uns vor allem beim Myxödem entgegentritt, kommt es zu einer mehr oder weniger ausgesprochenen Hemmung des Knochenwachstums besonders in den langen Röhrenknochen. Es zeigt sich eine Verzögerung im Auftreten der Knochenkerne und im Epiphysenschluß. Neben diesen charakteristischen Befunden am Knochen sind der Zwergwuchs, die durch die Wachstumshemmung der Schädelknochen bedingte Sattelnase und die offene Fontanelle die am meisten in die Augen fallenden Erscheinungen. Die Hypothyreose steht auch beim endemischen Kretinismus im Vordergrunde. Die Knochenwachstumsstörungen, im Prinzip dieselben wie bei A- bzw. Hypothyreose, sind nur nicht so ausgesprochen wie beim Myxödem und unterliegen größeren Mannigfaltigkeiten. Die Skelettdeformitäten, speziell des Femurs, bei A.- bzw. bei Hypothyreose scheinen durch Belastung der mangelhaft verknöcherten Epiphysen hervorgerufen zu sein. Beweise für den thyreogenen Ursprung der Skelettveränderungen bilden dieselben Skeletterscheinungen bei der Kachexia strumipriva und bei den Tierversuchen und die Erfolge der Schilddrüsentherapie. Die Symptome der A.- bzw. Hypothyreosis können durch eine Substitutionstherapie bekämpft werden. Hiermit sind Erfolge bei Kachexia strumipriva, bei Myxödem, zum Teil auch beim Kretinismus erzielt

worden. Im Tierversuch sind auch die Veränderungen in der chemischen Beschaffenheit der Knochen festgestellt. Die Knochen sind wasserärmer. Dementsprechend ist der Gehalt an organischer Substanz und an Mineralbestandteilen erhöht. Der Ca-Gehalt ist dabei relativ erniedrigt, der Mg-, und teilweise auch der P-Gehalt relativ etwas erhöht. Auch die Frakturheilung ist beim Ausfall der Schilddrüsenfunktion verzögert und zwar infolge der Hemmung in der knöchernen Umwandlung und im Abbau des knorpeligen Kallus. Vermehrte Zufuhr von Drüsensubstanz ruft wohl eine geringe Beschleunigung der Frakturheilung hervor, sie reicht aber nicht an die Heilung bei normaler Drüsenfunktion heran. Gegenüber der starken Knochenwachstumshemmung bei der Hypothyreose finden wir bei der Hyperthyreose nur in geringem Maße eine Beschleunigung des Knochenwachstums. Bei jugendlichen Basedowkranken setzt gesteigertes Längenwachstum ein, das aber wegen der vorzeitigen Verknöcherung der Epiphysen auch früher zum Abschluß kommt. Das Knochenwachstum ist also überstürzt, die Körpergröße bleibt in normalen Grenzen. Die Knochen sind zarter als gewöhnlich. Beim experimentellen Hyperthyreoidismus findet man bei subtoxischen Dosen etwas Beschleunigung des Längenwachstums der Knochen, in größeren Dosen Wachstumsverlangsamung bei schnellerer Ossifikation. Was die Gelenkveränderungen angeht, die man bei thyreogenen Störungen findet, so stehen bei den primärossären Gelenkveränderungen die Erkrankungen des Hüftgelenks bei Jugendlichen, im Sinne des Perthesschen Hüftkopfes im Vordergrund, während es sich bei den primär an den Gelenkweichteilen beginnenden Erkrankungen um die Erkrankungen des höheren Lebensalters handelt. Hier findet man vor allen Dingen polyarthritische Erscheinungen, besonders an den kleinen Finger- und Handgelenken. Ob es sich dabei um eine direkte Einwirkung der Inkrete auf die Gelenke handelt, ist fraglich. Die Schilddrüsenstörung scheint lediglich die Disposition für eine derartige Erkrankung zu bilden. Ähnlich ist es mit den Beziehungen zwischen Schilddrüsenstörung und Rachitis bzw. Osteomalazie. Hier irgendwelche Schlüsse zu ziehen, ist sehr gewagt. Die Versuche beweisen anscheinend nur die Beziehungen zum Knochenaufbau und dessen Störung durch Veränderung der Thyreoidea-Inkrete.

Hypophyse und Skelettsystem.

Der Einfluß der Hypophyse auf das Skelettsystem war seit langem ein Objekt des experimentellen Studiums und er ist viel schwerer abzuschätzen als der der Schilddrüse. Die Hypophyse ist anatomisch und in ihrer Funktion auch nicht so einheitlich wie die Schilddrüse, es kommen weder angeborene noch erworbene reine Defekte der Hypophyse vor, und sie wechselt auch mit dem Alter und individuell viel stärker ihre Bedeutung. Leider hat das Experiment auf diesem Gebiet bis jetzt nur wenige eindeutige Resultate geliefert, die der Kliniker zur Analyse seiner Fälle benutzen könnte. Es ist aber erwiesen, daß der Vorderlappen einen maßgebenden Einfluß auf das Skelettsystem ausübt und ihm ist die Rolle des Wachstumsförderers jetzt wohl allgemein zuerkannt. Es sollen zunächst die Verhältnisse des Skelettsystems bei Hypo- und Hyperpituarismus besprochen werden.

Hypofunktion der Hypophyse und Skelettsystem.

Eine große Reihe von Untersuchern hat sich bemüht, durch Exstirpation der Hypophyse den Einfluß der Hypofunktion auf das Skelettsystem zu ergründen. Den wenigsten gelang es, die Tiere am Leben zu erhalten; denn es stellte sich schon in wenigen Tagen oder Wochen das Syndrom der hypophysären Kachexie ein. Amphibien, Vögel, niedere und höhere Wirbeltiere wurden zu diesen Versuchen verwandt. Aber selbst, wenn die Operation gelang und gewisse Wachstumsstörungen sich bemerkbar machten, blieb es fraglich, ob nur die Entfernung der Hypophyse oder auch die Zerstörung benachbarter Hirnzonen dafür verantwortlich zu machen sei. Namentlich Aschner, Bailey, Bremer u. a. sehen in der Zwischenhirnbasis ein Gebiet, dessen Zerstörung für viele postoperative Erscheinungen maßgebend ist. Aschner hat dann die Technik der Operation weiter vervollkommnet und durch Totalexstirpation nach der sog. buccalen Methode ohne Beeinflussung der Nachbargewebe ganz schlagkräftige Resultate erzielt. An erwachsenen Tieren rief die Wegnahme der Hypophyse auffallende Veränderungen am Knochensystem nicht hervor. An Tieren, die sich noch innerhalb der ersten Lebensmonate befinden, bewirkt die Hypophysenexstirpation eine plötzliche vollkommene Wachstumshemmung und ein dauerndes Offenbleiben der Epiphysenfugen, dabei behält das Skelett seine kindlich zarten Formen. Mikroskopische Schnitte durch die Epiphysenfugen zeigen, daß die Knorpelsäulen parallel angeordnet sind und nicht auffallend verändert sind etwa wie bei Rachitis, bei Kretinismus usw. Partielle Exstirpation oder auch Entfernung in

späterem jugendlichen Alter verzögerten wohl den Verschluß der Epiphysenfugen, konnten ihn aber nicht vollkommen aufheben. Exstirpation des Hinterlappens hatte, wie an den übrigen Organen, so auch am Skelette keine Veränderungen zur Folge. Ähnliche experimentelle Beobachtungen lieferte Cushing. Außerdem zeigte sich Fettsucht und eine Hemmung in der Genitalentwicklung.

Beim Menschen haben sich die Erfahrungen der letzten Jahre dahin zugespitzt, daß der Ausfall der Hypophysis sehr verschiedene Wirkungen haben kann. Er ist erstens abhängig vom Alter und wohl auch von der individuellen Blutdrüsenformel, zweitens von Grad und Art der Zerstörung bzw. Störung. Was den ersten Punkt anlangt, so scheint in der ersten Lebenszeit die Hypophyse jedenfalls auch nicht die Bedeutung zu haben wie später; jedenfalls macht weitgehende Zerstörung noch nicht die Symptome wie beim älteren Kind und beim Erwachsenen. Für den Erwachsenen hat nun Simmonds bei Zerstörung des Hypophysenlappens das Bild der hypophysären Kachexie festgelegt. Es kommt dabei zu hochgradiger Atrophie aller Organe, die von Simmonds als Splanchnomikrie der Splanchnomegalie bei der später zu besprechenden Akromegalie gegenübergestellt wurde. Auch die von Falta zuerst beobachtete senile Osteoporose des Ober- und Unterkiefers könnte geradezu als Gegenstück zur Vergrößerung der Kiefer und besonders der Unterkiefer bei der Akromegalie angesehen werden. Auch jugendliche Fälle von hypophysärer Kachexie sind beobachtet worden. In solchen Fällen kommt es neben der Kachexie auch zur Wachstumshemmung. Das zeigen die Fälle von Weigert, Heidenkamp und Simmonds. Für Fernstörungen des Skelettes ist aber gewöhnlich die Entwicklung der Kachexie bis zum frühen Tode zu stürmisch. Die Knochenwachstumsstörung als Zeichen einer Störung der Hypophysenfunktion tritt uns daher reiner bei der Dystrophia-adiposogenitalis und beim hypophysären Zwergwuchs entgegen. Beide kommen zusammen vor, das eine Krankheitsbild zeigt häufig beigemischte, schwache Züge des anderen, beide scheinen auf einem Minus an pituitärer Wirkung zu beruhen, die meist durch Zerstörung oder Erdrückung des Hirnanhangs durch Tumoren verursacht ist. Freilich, wie im einzelnen der Hypopituarismus entsteht und welche Tumoren das eine, wann sie das andere rein verursachen, ist unklar. Es schält sich aber aus den Befunden immer mehr die Erkenntnis heraus, daß es die Unterbrechung der Verbindung zwischen Hypophyse und Gehirn ist, welche Dystrophia-adiposogenitalis macht und daß es tumoröse Zerstörungen der Hypophyse im jugendlichen Alter sind, welche die Nannosomia pituitaria bewirken.

Bei Entwicklung des Krankheitsbildes der Dystrophia-adiposogenitalis kommt es zu Wachstumshemmung und Hemmung der Ossi-

fikation: Symptome, die für die Annahme einer Hypophysenstörung von besonderer Wichtigkeit sind. Die Dimensionierung des Skelettes ist manchmal eine mehr infantile, manchmal mehr eine eunuchoide, d. h. die Unterlänge überragt im letzteren Fall die Oberlänge deutlich. Es scheint, daß hier zwei Faktoren im entgegengesetzten Sinne wirken. Der eine ist die Genitalstörung. Diese macht, wie wir später noch sehen werden, Hochwuchs und Überragen der Unterlänge über die Oberlänge, der andere ist die Wachstumsstörung bedingt durch den Ausfall der Hypophysenfunktion. Je nachdem der eine Faktor oder der andere stärker hervortritt, nähert sich die Dimensionierung mehr der eunuchoiden oder mehr der infantilen. Bei schweren Fällen ist sie wohl meist infantil. Auch in den Ossifikationsverhältnissen besteht ein deutlicher Unterschied zwischen der hypophysären Dystrophie und dem Eunuchoidismus. Wie wir später sehen werden, ist bei letzterer nur der Epiphysenschluß gestört, die Entwicklung der Knochenkerne aber, soweit die bisherigen Beobachtungen reichen, nicht wesentlich verzögert. Dafür ist aber die Verzögerung des Schlusses gewisser Epiphysenfugen sehr hochgradig und dauert bis ins späte Alter an. Aus den klinischen Beobachtungen (s. bei Falta) scheint hervorzugehen, daß die Ossifikationsstörung bei leichten Graden der hypophysären Dystrophie nicht sehr ausgesprochen ist, bei schweren Graden aber in gleicher Weise das Auftreten der Knochenkerne und den Epiphysenschluß betrifft, während beim reinen Eunuchoidismus nur der Epiphysenschluß verzögert ist aber bis in das hohe Alter andauert.

Es liegt in der Natur der Sache, daß die hypophysäre Wachstumshemmung je nach dem Grad der Funktionsstörung sehr verschieden sein kann. Nur dann, wenn der Prozeß in der Hypophyse verhältnismäßig früh eintritt, kommt es zum wirklichen Zwergwuchs. Von gut beglaubigten Fällen hypophysären Zwergwuchses sind es vor allem die von Benda, Kon, Erdheim, Nonne, Zöllner, Simmonds und Priesel mit Sektion, die uns über das Skelettsystem bei Störungen der Hypophyse Aufschluß geben. Weiter gibt es eine große Anzahl klinischer Fälle, die aber, da sie ohne autoptische Kontrolle sind, nicht genügend sichergestellt sind. Der Zwergwuchs ist proportioniert, es handelt sich also zunächst um eine typische Wachstumsstörung. Fast immer finden sich Hypoplasie der Genitalsphäre und öfter auch Störungen anderer Wachstumsdrüsen, gewöhnlich der Schilddrüse, so daß sich zu der typischen Wachstumsstörung oft myxödematöse Momente hinzugesellen. In manchen Fällen ist die Wachstumshemmung nur passager. Wenn die Funktionsstörung aus irgendeinem Grunde verringert oder aufgehoben wird, so setzt das Wachstum wieder ein. Da die Epiphysenfugen lange offen bleiben, kann also ein solch neuer Wachstumsschub noch im 3. Dezennium einsetzen.

Die Dimensionierung des Skelettes richtet sich auch hier nach dem Verhältnis der hypophysären Wachstumshemmung zur Genitaldystrophie. Die hochgradige hypophysäre Wachstumshemmung bewirkt sowohl Offenbleiben der Epiphysenfugen als auch Hemmung in der Entwicklung der Knochenkerne, das deckt sich mit den Ausführungen von Erdheim, nach welcher beim hypophysären Zwergwuchs sowohl die Knochenwucherung als auch der vom Knochenmark ausgehende Abbau des verkalkten Knorpels durch Osteoplasie gehemmt ist. Dadurch kommt es, wie Falta s. Zt. ausführte, zur infantilen Dimensionierung des Skelettes. Bei den schweren Fällen von Hypophysiserkrankung überwiegt also immer die Wachstumsstörung d. h. es kommt zum Zwergwuchs mit infantiler Dimensionierung und starker Verspätung in der Entwicklung der Knochenkerne. Auch die Nähte des Schädeldaches können offen bleiben. (Erdheim, Simmonds). Die Körperlänge beträgt dann oft nicht viel über einen Meter. Bei leichteren Fällen kommt es zu einer Interferenz der Hypophysen- und der Genitalstörung, die sich in einer bald mehr infantilen, bald mehr eunuchoiden Dimensionierung des Skelettes äußert.

Zu den Hauptmerkmalen der hypopituitaren Skelettstörungen gehört also die Wachstumshemmung, die in ihrer Intensität äußerst schwankend ist. Einerseits wird durch die verhältnismäßig kurzen Extremitäten und das infantile Überwiegen der Oberlänge der kindliche Eindruck verstärkt, bei leichteren Fällen kann aber auch die Störung der Keimdrüsen, nämlich eine eunuchoide Hochwuchsproportion bei Kleinwuchs mehr in die Erscheinung treten (Rößle, Kon, J. Bauer). Die Epiphysenfugen pflegen lange, aber wohl nicht dauernd, offen zu bleiben, wenigstens sind sie bei den älteren Patienten meist geschlossen gefunden worden. Sicherlich besteht die Störung zunächst in mangelnder Proliferation der Knorpelzellen bei ganz entsprechender Verzögerung der Ossifikation.

Schwierig erscheint die Erklärung der Fälle, die eine hochgradige Entwicklungsstörung der Hypophyse aufweisen, ohne daß es zur Kachexie kommt. Es bleibt daher nur die Annahme — wenn sie auch nicht zu beweisen ist —, daß in allen diesen Fällen noch Reste von Vorderlappengewebe auch am Rachendach waren, welche ausreichten, um die Kachexie zu verhindern, nicht aber den Anforderungen genügten, welche das wachsende Skelettsystem an die Hypophyse stellt.

Die Therapie ist bis heute noch recht unzureichend. Es liegen allerdings einzelne recht ermutigende Angaben vor, daß es durch Injektion von Vorderlappenextrakten gelang, das Wachstum anzuregen, besonders, wenn die Behandlung in der dritten Wachstumsperiode (nach dem 13. Lebensjahr, Biedl) vorgenommen wurde.

Hyperfunktion der Hypophyse und Skelettsystem.

Es liegt nahe anzunehmen, daß auf dem Gebiete der hypophysären Störungen ein ähnliches Kontrastieren der Skeletterscheinungen zwischen Hypo- und Hyperfunktion vorkommt, wie bei Störungen der Schilddrüse. Das scheint sogar in noch viel ausgesprochenerem Maße der Fall zu sein. Als Gegensatz zu der eben beschriebenen Knochenwachstumshemmung finden wir beim Hyperpituarismus Wachsender eine bis zum Riesenwuchs führende Wachstumssteigerung. Fütterungs- und oberflächliche Injektionsversuche ergaben zwar keine eindeutigen Resultate, dagegen produzierten Evans und Long sowie P. E. Smith durch Injektion von Vorderlappenextrakt in die Bauchhöhle von jungen Ratten Riesenwachstum. Schon nach wenigen Injektionen stellte sich gegenüber den Kontrolltieren besseres Wachstum ein. Ganz bedeutend war der Einfluß in der Pubertätswachstumsperiode. Das normale Ablaufen des Wachstums trat nicht ein, sondern die Tiere wuchsen zu Riesen aus, und zwar war dies ein konstantes Weiterwachsen des Skelettes und der Organe Herz, Lunge, Leber, Niere, Magen-Darmkanal, aber nicht des weiblichen Genitaltraktes. Wir haben ein typisches Beispiel von experimentellem Gigantismus, als die Folge von zu reichlichem Vorderhypophysensekret bei Hypoplasie der Ovarien.

Wenn beim Menschen in noch jugendlichem wachstumsfähigem Alter eine Störung der Hypophyse im Sinne einer Hyperfunktion eintritt, dann kommt es, solange die Epiphysenfugen offen sind, zum vermehrten Antrieb des Längenwachstums, das bis zum Gigantismus führt. So zählt das Werk von Launois und Roy über die Riesen aus dem Jahre 1904 14 sezierte Riesen auf, von diesen ist keiner, der nicht Veränderungen der Hypophyse in Form von geschwulstartiger Vergrößerung gehabt hätte. Auch Langer hatte bei derartigen Individuen schon Ausweitung der sella turcica festgestellt. Hutchinson verdanken wir nicht weniger als die Mitteilung von drei klassischen Sektionsfällen des hypophysären Riesenwuchses. Die meisten Riesen zeigen akromegale Erscheinungen. Das läßt ebenfalls an derartige Zusammenhänge denken. Hier hat sich zunächst während der Wachstumsperiode das vermehrte Längenwachstum abgespielt und dann hat die gleiche Störung nach Wachstumsabschluß weiter die eigentlichen Akromegaliesymptome bewirkt. Nach Sternberg hatten 40% aller Riesen akromegalische Symptome.

Nach dem Schluß der Epiphysenfugen kommt es also nur zu verstärktem periostalem Wachstum, das längere Wachstumstendenzen zu besitzen scheint als das endochondrale. Es kommt zur Bildung des akromegalen Typus. Besonders die Akra, die Spitzen des Körpers (Nase, Lippen, Zunge, Unterkiefer, Hände und Füße)

zeigen hier die größten Veränderungen. Die Vergrößerung der Hypophyse gehört zu den klassischen Symptomen, und die Fälle, in welchen sie nicht gefunden worden ist, zeigen entweder histologisch die Zeichen einer Hyperfunktion des Organs oder zeigen eine Vergrößerung der in der Keilbeinhöhle gelegenen sog. Rachendachhypophyse, wie es Erdheim gezeigt hat, oder sie sind schließlich nicht genau genug auf die Anwesenheit des zuletzt erwähnten Gebildes untersucht. Diejenigen Fälle, welche früher als Akromegalie ohne Hypophysisveränderung veröffentlicht wurden, waren keine Fälle von Akromegalie. Besonders Hände und Füße und das Kranium zeigen bei der Akromegalie bedeutende Skelettveränderungen. Die Knochen der Glieder wachsen hauptsächlich in die Breite; sind die Epiphysenfugen doch meistenteils geschlossen, so daß ein Längenwachstum unmöglich ist. An den langen Röhrenknochen und an den kurzen platten Knochen fällt die Verstärkung aller physiologischen Vorsprünge der Oberfläche auf. Die Muskellinien sind zu Leisten erhoben, die normalen Leisten bilden hohe Kämme, die apophysären Sehnen- und Bandinsertionen an den Gelenkenden sind stark prominent. So kommt es zu Verbreiterungen der Gelenkenden um den Knorpel herum. Der Schädel nimmt an Umfang zu, die Nähte verstreichen frühzeitig, die Protuberantia occipitalis externa ist mächtig entwickelt. Die Jochbögen und besonders die Unterkiefer werden stark vergrößert. Am Schädel findet man meist konstant eine Vergrößerung der Stirnbeinhöhle. Man beachte das Vorspringen der Augenbrauengegend. Es scheint also, als ob gleichzeitig mit der Knochenhypertrophie eine Atrophie schon im Anfang der Krankheit vorkäme; in späteren Stadien kommen regressive Knochenveränderungen öfters vor. Durch die kräftige Vergrößerung des Unterkiefers entsteht zuweilen eine auffällige Unterkieferprognathie, manchmal sogar eine Subluxation. Diese Vergrößerung gehört zu den Frühsymptomen. Der Kiefer wächst rasch an, und infolgedessen weichen die Zähne, wie Josefson 1903 zeigte, auseinander. Ganz besonders nehmen die Klavikeln an Umfang zu. Auch in der Wirbelsäule treten Veränderungen auf. Es entsteht dadurch öfters eine charakteristische Dorsalkyphoskoliose, die zuweilen so stark wird, daß der Kranke scheinbar verkürzt wird. Auch die Rippen sind verdickt und verbreitert.

Die Hände und Füße nehmen in auffälliger Weise zu. Gewöhnlich sind sie tatzenförmig vergrößert. Sie sind in der Breite größer als gewöhnlich; die Finger sind gleichmäßig zylindrisch. In den seltenen Fällen, in welchen die Skelettvergrößerung vor dem Abschluß des Skelettwachstums auftritt, wachsen die Finger hauptsächlich in die Länge und die Hand behält ihre gewöhnliche Konfiguration in vergrößertem Maßstabe. Marie scheidet zwei Formen:

„type en large et type en long". Launois und Roy finden den „type en long" besonders beim akromegalen Riesenwuchs. An den Füßen finden wir analoge Veränderungen wie an den Händen. Unter- und Oberschenkel dagegen nehmen an den Veränderungen nicht teil und lassen durch ihre Schlankheit die Veränderungen an den Händen und Füßen noch mehr hervortreten. Die Epiphysenfugen sind verknöchert. Osteophyt- und Exostosenbildungen kommen an den Phalangen, besonders an den Endphalangen vor.

Warum die akromegale Störung sich nur auf gewisse Körperpartien erstreckt, ist gänzlich ungeklärt. Die Vergrößerung erfolgt durch periostale Apposition, und in der Regel ist am Periost die erhöhte Tätigkeit durch Verdickung der osteogenen Schicht ausgesprochen. Bei der inneren Struktur überwiegen die rarefizierenden Prozesse. Verdichtung des einen ist oft mit Porose anderer Knochen verbunden. — Bei der mikroskopischen Untersuchung der Binnenräume des Knochens fiel fast immer der Mangel an Lakunen und Osteoklasten sowie von Osteoblasten auf. Man wird daraus auf einen äußerst langsamen Ablauf des inneren Knochenumbaus schließen können. „Der allgemeine Schluß über die Knochenveränderungen" bei der Akromegalie ist der, daß die Umgestaltung auf einer verstärkten periostalen Knochenbildung an den „Extremitäten des Körpers" (Marie) d. h. Kopf und Gliedern, und zwar nach den Enden derselben, den „gipfelnden Teilen" sich steigernd, beruht, und daß zugleich im Innern des Knochens eine Störung im Gleichgewicht der Resorption und der Apposition Platz greift, bei welcher meistens die erstere das Übergewicht erhält." (M. B. Schmidt). Erdheim sucht das Wesentliche der akromegalen Skelettveränderung im Knorpel. Dieser wird durch das von den eosinophilen Epithelien der Hypophyse gebildete Inkret zur Proliferation angeregt und zwar auch dort, wo er außerhalb des Gebietes des Längenwachstums liegt. Überaus klar setzt Erdheim auseinander, wie die Unterfunktion der Adenohypophyse die enchondrale Ossifikation und ihren Abschluß aufhebt. — Zwerge und Kleinwüchsige mit lange offenbleibenden Epiphysenfugen — während der Hyperpituarismus die Knorpelwucherung anregt und die enchondrale Ossifikation fördert. Setzt diese erhöhte Leistung vor Abschluß des Längenwachstums ein, dann ist dieses gesteigert, es kommt zum Riesenwuchs, zu welchem die Merkmale der Akromegalie hinzutreten, wenn der Hyperpituarismus über den doch eintretenden Längenwachstumsabschluß hinaus anhält. Auf Grund dieser Feststellungen und Überlegungen schließt sich Erdheim der Meinung von Brissaud an, daß nämlich Riesenwuchs und Akromegalie wesensgleiche Veränderungen sind. (Hierüber weiter unten).

Der Hauptbefund bei diesen akromegalen Veränderungen bildet

die Hypophysisvergrößerung mit der Erweiterung der Sella turcica. Die meisten Fälle weisen ein Adenom oder ein Adenokarzinom auf. Häufiger handelt es sich um die gutartige Geschwulstform. Andere Tumoren wie Karzinome, Endotheliome, Sarkome u. a. führen nach Fischer niemals zur Akromegalie. Benda (1900) verdanken wir die jetzige Lehre der pathognomonischen Hypophysisveränderungen: ein Adenom des Vorderlappens mit Vermehrung der chromophilen Zellelemente. Durch Bendas Untersuchungen wurde erst klargelegt, daß die primäre Hypophysisveränderung nicht, wie P. Marie, der Entdecker der ganzen Krankheit glaubte, eine Zerstörung des Organes, sondern im Gegenteil eine produktive Veränderung ist. Die Hauptstütze der hyperpituitären Theorie ist nach der heutigen Auffassung in dem Erfolg der operativen Entfernung oder Verkleinerung des Hypophysentumors zu erblicken. Horsley war der erste, der bei Akromegalie die Exstirpation der Hypophyse in Erwägung zog. Nach mehrfachem Mißlingen ist es dann Hochenegg (1910) zuerst geglückt, einen Fall von Akromegalie mit Erfolg zu operieren. Bereits nach einem halben Jahre waren viele Symptome der Akromegalie geschwunden. In einem Falle von Akromegalie ohne Hypophysisvergrößerung konnte Benda bei der histologischen Untersuchung Vermehrung der eosinophilen Zellen nachweisen.

Die Pathogenese der Akromegalie kann als festgestellt angesehen werden. Die Ursache der Krankheit liegt in einer Hyperfunktion des Vorderlappens der Hypophyse. Die experimentellen Ergebnisse, die pathologischen Veränderungen der Hypophyse und die operativen Erfolge sind völlig ausreichende Beweise für diese Tatsache. Experimentell ist die wachstumsbefördernde Rolle des Vorderlappens ein für allemal festgestellt.

Strittig ist einzig und allein die Frage der Identität von Riesenwuchs und Akromegalie. Hutchinson nahm eine gemeinsame Störung der Hypophyse als Ursache sowohl der Akromegalie wie des Riesenwuchses an. Im ersten Fall tritt die Krankheit nach, im letzteren vor der Beendigung der Wachstumsperiode auf. Brissaud stellt folgende 3 Gruppen auf: 1. Riesenwuchs: vor dem Abschluß des Skelettwachstums, 2. Akromegalie: nach dem Abschluß des Skelettwachstums, 3. Infantile Akromegalie: in der Übergangszeit entstanden. Alle diese Zustände sind Folgen einer Hyperfunktion im Vorderlappen der Hypophyse. Übergangs- wie auch Mischformen sind nicht ungewöhnlich. Bei den Riesen wurden Zeichen der Akromegalie, bei der Akromegalie oft Riesenwuchs gefunden. Es wäre jedoch verkehrt, wenn man glauben wollte, daß die in der Kindheit in Erscheinung tretende Überfunktion der glandulären Hypophyse in allen Fällen zum Riesenwuchs führt. Dieser Ansicht ist auch schon von Pierre Marie lebhaft widersprochen worden.

Es gibt nämlich auch zahlreiche Fälle von Frühakromegalie, bei denen sich die akromegalen Erscheinungen bei noch offenen Epiphysenfugen ausbilden. Es scheint also denkbar, daß die beiden Erscheinungen Akromegalie und Riesenwuchs zwar nicht identisch sind, aber unter bestimmten, erst näher zu erforschenden Bedingungen zusammen auftreten können, sei es, daß besondere Veranlagung, besondere Tumoren, besondere Nebenwirkungen eosinophiler Tumoren dazu nötig sind. B. Fischer meint, daß besondere Entwicklungsstörungen als Grundlage für das gleichzeitige Auftreten beider Störungen des Wachstums vermutet werden können. Biedl stellt die Vermutung auf, es könnten die verschiedenen Zellarten des Hirnanhangs vielleicht verschiedenen Wachstumslokalisationen vorstehen, nämlich die Hauptzellen dem Wuchs der Weichteile, die eosinophilen Epithelien dem periostalen und die basophilen Epithelien dem endochondralen Knochenwachstum. Hier findet sich also noch ein ungeklärter Punkt, und wir müssen annehmen, daß noch irgendein anderes, bisher unbekanntes Moment vorliegt, wenn Überfunktion des Hypophysenvorderlappens zu Akromegalie führen soll.

Den partiellen Riesenwuchs, wie er sich manchmal in sehr krassen Formen des Extremitäten- und Phalangenwachstums äußert, wird man wohl — mangels anderer Deutungsweisen — als eine besonders extreme Form von Pubertätsakromegalie auffassen müssen, auch wenn er etwas früh auftritt und obwohl sich eine Hypophysisvergrößerung nicht immer nachweisen läßt. In der Vor- und Pubertätszeit kommt es doch selbst bei normalen Individuen zu unproportionierten Wachstumserscheinungen. Andererseits könnte aber dieser partielle Riesenwuchs bei Jugendlichen als das Endresultat einer sehr ausgesprochenen Faltaschen Frühakromegalie angesehen werden.

Hypophyse und Gelenkveränderungen.

Die Gelenkveränderungen bei hypophysären Störungen sind absolut noch nicht geklärt. Es sind zwar Gelenkveränderungen polyartikulärer Natur im Sinne einer Arthropathia deformans bei Akromegalen beobachtet worden. Außer den endokrin bedingten Momenten dürften hier aber noch mechanisch statische Momente die Gelenkerkrankung der unteren Extremität hervorrufen. Dorner beschrieb bei einem 33jährigen hypophysären Zwerg doppelseitige Erkrankung der Hüftköpfe mit charakteristischer Deformierung. W. Müller sah doppelseitige Osteochondritis dissecans des Hüftgelenks bei einem 26jährigen Mann mit hypophysärer Fettsucht, Zwergwuchs, Diabetes insipidus usw. Man hat auch versucht, die lokalen Ma-

lazien, die wir nach den Autoren Perthes-, Köhler-, Kienböcksche Krankheit benennen, mit der hypophysären Funktionsstörung in kausalen Zusammenhang zu bringen. Es ist aber durchaus nicht erwiesen, daß diese lokalen Malazien besonders die Perthessche Krankheit mit der endokrinen Funktion zusammenhängen, obgleich einige Beobachtungen darauf hinzuweisen scheinen. Eine weitere Schwierigkeit bildet der Einfluß der mit der Hypophysenstörung vergesellschafteten Keimdrüsenstörung, die dazu geführt hat, daß manche Autoren von Gelenkveränderungen bei Störungen des Keimdrüsen-Hypophysenkomplexes sprechen.

Hypophyse und Rachitis bzw. Osteomalazie.

Der klinisch und experimentell festgestellte Einfluß der Hypophyse auf das Knochenwachstum bewirkte auch die Annahme einer ätiologischen Hypophysenbeteiligung bei der Rachitis bzw. bei der Osteomalazie. Ganz hypothetisch ist, was R. Klotz über die Beziehung der Hypophyse zur Rachitis auf Grund günstiger Beeinflussung der Krankheit durch Pituitrin bei 5 Kindern angibt. M. B. Schmidt hat in vielen Fällen von Rachitis die Hypophyse anatomisch genau untersucht, aber weder in Größe noch Zellzusammensetzung etwas pathologisches finden können. Auch bei Osteomalaziekranken hat man bei Sektionen bisher keine Veränderungen gefunden. Bab hat die Behandlung der Osteomalazie mit Hypophysenextrakt eingeführt auf Grund des Vergleichs derselben mit der Akromegalie. Beide Krankheiten stellen in mehrfacher Beziehung Gegensätze dar, nämlich in der Sexualfunktion, — bei Akromegalie Amenorrhoe, bei Osteomalazie Hyperfunktion des Ovariums — in verschiedenen Stoffwechselvorgängen und besonders in den Erscheinungen des Knochenanbaus und -abbaus. Der Verminderung der Knochensubstanz bei der Osteomalazie stehen die akromegalischen Symptome des gesteigerten Knochenwachstums gegenüber. So schloß er, gegenüber der Hypophysisvergrößerung mit ihrer gesteigerten innersekretorischen Wirkung bei der Akromegalie auf eine herabgesetzte Hypophysentätigkeit bei der Osteomalazie. Durch Einspritzung von Hypophysenextrakt in Form von Pituitrin erzielte er in mehreren Fällen dieser Krankheit wesentliche Besserung der subjektiven Beschwerden.

Ob tatsächlich die Hypophyse einen Anteil an der Entstehung der Rachitis bzw. Osteomalazie hat, läßt sich aus diesen Erfahrungen allein nicht erkennen. Die Beeinflussung des Knochenwachstums ist bisher nur für den drüsigen Vorderlappen festgestellt, während das Pituitrin dem nervösen Hinterlappen entstammt.

Zusammenfassung über die Beziehungen der Hypophyse zum Skelettsystem.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Hypophyse und zwar der glanduläre Teil derselben einen ungeheuren Einfluß auf das Knochenwachstum ausübt. Exstirpation des Vorderlappens führt im Tierversuch zum Zwergwuchs. Auch die klinische Erfahrung zeigt, daß bei Schädigung der Hypophyse Hemmung des Knochenwachstums erfolgt. Durch Einverleibung von Vorderlappenextrakten konnte im Tierversuch ferner die durch Exstirpation des Hypophysenvorderlappens bedingte Wachstumshemmung wieder behoben werden. Ebenso liegen klinische Beobachtungen über eine Förderung des Wachstums bei hypophysären Zwergen vor. Ferner ist es im Tierexperiment gelungen, durch Implantation von Hypophyse bzw. durch Einverleibung von Vorderlappenextrakten ein abnorm schnelles Wachstum bzw. Riesenexemplare der betreffenden Tierspezies zu erzeugen. Daß auch beim Menschen durch Funktionssteigerung der Hypophyse ein abnormes Wachstum hervorgerufen werden kann, zeigen ja eben die pathologischen Riesen. Unter diesen gibt es Fälle, bei denen zuerst nur ein gesteigertes Wachstum zu beobachten war und die Akromegalisierung erst später einsetzte. Daß der wachstumsfördernde Einfluß der Hypophyse zur Geltung kommt, setzt natürlich ein Offenbleiben der Epiphysenfugen voraus. Nach dem Wachstumsabschluß kommt es bei Hyperpituarismus zum Bilde der Akromegalie. Andererseits zeigen die Fälle von Frühakromegalie, daß bei Hyperfunktion der Hypophyse bei offenen Epiphysenfugen nicht immer Riesenwuchs einzutreten braucht. Die Frage nach der Identität von Riesenwuchs und Akromegalie, die wohl meistens bejaht wird, erleidet dadurch eine Einschränkung. Ungeklärt sind die Beziehungen der Hypophysisstörungen sowohl zu den Gelenkveränderungen als auch zur Ätiologie der Rachitis bzw. Osteomalazie.

Die Beziehungen der Keimdrüsen zum Skelettsystem.

Es ist viel über die Beziehung der Keimdrüsen zum Wachstum und zur Entwicklung des Skelettes geschrieben worden, vor allem über die Beziehung der Eierstöcke zur Ausbildung der Osteomalazie und die Wirkung von deren Entfernung auf den Verlauf der Krankheit. Zahlreiche klinische und experimentelle Erfahrungen liefern den Beweis dafür, daß die Keimdrüsen nicht nur auf das Knochenwachstum im allgemeinen Einfluß nehmen, sondern auch die Proportionen der einzelnen Skelettbestandteile regulieren. Es sei hier nur an die mannigfaltigen Unterschiede, welche zwischen dem

männlichen und weiblichen Skelett bestehen und an die Heilwirkung der Kastration bei der Osteomalazie erinnert. Den Keimdrüsen wird allgemein eine das Wachstum hemmende Einwirkung zugeschrieben; als Beweis dafür wird angeführt, daß mit der Vollendung der Geschlechtsreife das Wachstum, wenigstens das der Länge abgeschlossen wird; dabei bleibt unverständlich, daß im Gegensatz dazu die erwachende Pubertät mit einem starken Antrieb des Wachstums zusammenfällt. Irgendein Zusammenhang liegt da vor; denn die frühere geschlechtliche Reifung der Mädchen ist mit einer früheren letzten Streckung und einem früheren Wachstumsabschluß verbunden. Die rassenmäßigen Unterschiede des Pubertätseintritts und des Wachstumsabschlusses lassen ebenfalls gesetzmäßige Beziehungen erkennen: die spätreifenden germanischen, besonders die nordischen Rassen haben eine wesentlich höhere Gestalt als die südländischen (romanischen und orientalischen). Bei den Frauen oft mehr als bei den Männern ist auch der rassenmäßige Unterschied der Statur auffallend; dort bei später Reife Hochwuchs mit bedeutender Beinlänge, hier bei früher Geschlechtsreife untersetzte, kurzbeinige Statur. Nach diesen rein physiologischen Variabilitäten wenden wir uns den Keimdrüsenstörungen zu, bei denen diese Gesetzmäßigkeit ins Extreme übergeht. Störungen im innersekretorischen Keimdrüsenmaterial sind fast ausschließlich hypoplastischer Natur, und daraus ergibt sich die Hypofunktion, auf die ich zuerst eingehen möchte.

Hypofunktion der Keimdrüsen und Skelettsystem.

Sieht man sich in der Literatur nach der Beschaffenheit des Skelettsystems bei Fehlen oder weitgehender Hypoplasie der Keimdrüsen um, so gibt es nur wenig beglaubigte Fälle von totaler Anorchie und Anoophorie. Auch bei diesen wenigen Fällen soll es sich nach Ansicht mancher Autoren nicht um primäre Aplasie, sondern um frühes Zugrundegehen der vorhandenen Anlagen handeln (Olivet 1923; Kermauner 1912, 1924, Meyer 1925; Randerath 1926). Nach den Zusammenstellungen dieser Forscher gibt es weder für Eierstöcke noch für Hoden Fälle, aus denen sich die Wirkung angeborenen Fehlens der Keimdrüsen auf das Skelettsystem erschließen ließe.

Viel häufiger besteht Hypoplasie, die sich in den verschiedenen Abstufungen finden läßt, und ebenso bekannt ist vorzeitiges Abflauen der schon hochwertig gewordenen physiologischen Tätigkeit der Geschlechtsdrüsen. Die klinischen Folgeerscheinungen des „Ausfalls“ sind daher sehr variabel, äußern sich aber, wenn die

Störung in der Jugendperiode einsetzt, in einem Infantilbleiben des Organismus mit retardierten Verknöcherungsprozessen etc.

In der ersten Gruppe, der der frühen Störungen, sind die Hemmungserscheinungen beim männlichen Geschlecht viel ausgesprochener als beim weiblichen. Mit anderen Worten, die männliche Keimdrüse ist in viel stärkerem Maße ein die Differenzierung beeinflussender Faktor als die weibliche.

In der zweiten Gruppe, der spät auftretenden Keimdrüsenstörung, finden wir gerade die entgegengesetzten Verhältnisse. Hier äußern sich im weiblichen Soma viel stärkere Folgen als im männlichen.

Die Kastrationsfolgen bei geschlechtsreifen Frauen sind klinisch sehr gut bekannt. Sie gehören in das Gebiet der klimiakterischen, also Alterserscheinungen.

Wir wenden uns zunächst den Skelettveränderungen bei der Frühkastration zu. Kastration beim Menschen und zwar ausschließlich beim männlichen Geschlecht ist teils aus religiösen (Sekte der Skopzen), teils aus sozialen Gründen geübt worden. Über die Kastration bei weiblichen Individuen liegt nur ein sehr ungenauer Bericht von Roberts aus Indien vor. Als in den Rahmen dieser Arbeit gehörig, wäre zu erwähnen das längere Offenbleiben der Epiphysenfugen mit größerem Längenwachstum, namentlich der Extremitäten, unter Umständen auch eine Verspätung der Verknöcherung der Nähte am Schädel und die Unterentwicklung des Kehlkopfes und Beckens. Häufig besteht auch Genu valgum und Plattfuß. Dagegen sind die Knochenkerne anscheinend immer normal entwickelt. Bezüglich der Körperproportion resultiert ein Überragen der Unterlänge über die Oberlänge. Die Skelettveränderungen nach Kastration oder richtiger das Ausbleiben einer normalen Skelettentwicklung nach diesem Eingriff sind vielfach experimentell studiert worden. Ein für das Ausmaß der Abweichungen wichtiges Moment ist der Zeitpunkt der Operation; denn je jünger der Organismus ist, um so beeinflußbarer ist natürlich der Knochenbildungsprozeß. Durch experimentelle Erfahrungen über die Verhältnisse beim Tier sind wir hier ziemlich gut orientiert. Da die Geschlechtsunterschiede besonders beim Becken sehr markant sind, findet man hier die auffallendsten Störungen nach Kastration. Das Becken behält seine infantile Form, so daß sich männliche und weibliche Kastraten sehr ähneln. Sie stellen einen asexuellen Typus dar. Dies ist vom Rind, Pferd, Schaf usw. bekannt. Für das Schaf liegen besonders genaue Beobachtungen vor (K. Franz). Harms (1925) stellte allerdings fest, daß beim menschlichen Fötus schon im 2. Monat sexuelle Differenzen in der Beckenbildung auftreten, also könnte man nicht mehr vom asexuellen Typus sprechen. Ähnliche Unterschiede lassen

sich auch in der Größe und Weite des männlichen, weiblichen und Kastraten-Brustkorbes feststellen. Und ganz auffallend sind die Unterschiede in der allgemeinen Körperlänge. Nach Steinach erreichen kastrierte männliche Meerschweinchen größere Längenmaße als normale, weil die Epiphysenverknöcherung verzögert ist. Wallach und Ochse überragen mit dem Widerrist, wesentlich infolge von Hochbeinigkeit den Hengst und den Stier. Auch das kastrierte weibliche Tier wird größer als das normale, was durch den Ausfall der normalerweise „hemmenden" Einflüsse des Ovars erklärt wird. Das Kausale dürfte aber bei beiden Geschlechtern dasselbe sein. Dieser „hemmende" Einfluß des Ovars beim Normaltier besteht wohl in der Förderung des Ossifikationsprozesses, wodurch das Skelettwachstum abgeschlossen wird; also der gleiche Vorgang wie beim männlichen Geschlecht. Da nach Kastration die Epiphysenfugen nicht verknöchern, wächst der Organismus weiter, ohne seinen infantilistischen Charakter abzuwerfen. Das Endresultat ist bei den beiden Geschlechtern ein ähnliches, das Beibehalten einer geschlechtlich mangelhaft differenzierten Jugendform (Gudernatsch).

Korenchevsky untersuchte die Wirkungen der Kastration auf die chemische Zusammensetzung und histologische Struktur der Knochen männlicher Ratten. Er fand keinen wesentlichen Unterschied zwischen der kastrierten Gruppe und der unkastrierten Vergleichsgruppe.

Die Hypoplasie der Keimdrüsen erzeugt das klinische Bild des Eunuchoidismus, dessen mit dem Ausmaß der Hypoplasie variable Kennzeichen sich im allgemeinen mit denen der Frühkastration decken. Es handelt sich hier nur um den schon früh auftretenden jugendlichen Übergangseunuchoidismus. Am besten bekannt sind die männlichen Typen, doch sind seltene Fälle von weiblichem Eunuchoidismus beobachtet worden (Sellheim 1924). Als „Eunuchoide" werden nach Tandler und Groß jene Menschen bezeichnet, die ganz den Eindruck von Kastraten erwecken, ohne daß die Keimdrüsen entfernt sind. Es handelt sich hier darum, daß die Keimdrüsen eine mehr oder weniger starke Hypoplasie zeigen, so daß sie unter Umständen selbst bei erwachsenen Männern kaum mehr als Kirschgröße zeigen. Häufig liegt ein mehr oder weniger unvollkommener Descensus der Hoden vor. Worauf die Aplasie der Testes in diesem Falle zurückzuführen ist, ist schwer zu sagen. Für manche Fälle ist es wahrscheinlich, daß es sich um primär in den Keimdrüsen einsetzende Entwicklungsstörungen handelt, die sowohl die äußere als auch die innere Sekretion des Organes beeinträchtigen können. Mikroskopisch sieht man innerhalb der Hodenkanälchen Ausbleiben der Differenzierung der Zellen, sehr spärliche Spermatogenese. Vielfach gleichen die Kanälchen denen von Kindern.

Auch beim Eunuchoidismus kennen wir Fettsucht neben Hochwuchs mit den vorher erwähnten Skelettveränderungen. Die Kranken zeichnen sich durch Schlankheit der Glieder sowie durch besondere Länge der Röhrenknochen aus, wobei auffällt, daß die Finger lang und schmal sind, und daß der Schädelumfang verhältnismäßig klein ist. So kommt es, daß die untere Körperhälfte die obere zuweilen erheblich überragt. In manchen Fällen reichen die Fingerspitzen fast bis an die Kniegelenke. Dabei gibt das Vorhandensein von Genu valgum und Plattfuß dem Skelett ein sehr charakteristisches Gepräge. Der Hochwuchs ist offenbar darauf zu beziehen, daß der Zeitpunkt der normalen Verknöcherung an den Epiphysenenden hinausgeschoben ist und die Epiphysenfugen abnorm lange offen stehen. Zumeist schließen sie sich in späteren Jahren, so daß es sich eben um eine typische Verlangsamung des normalen Prozesses handelt. Das Becken bleibt ebenfalls in seiner Entwicklung zurück und zeigt wie das der Kastraten kindliche Dimensionen. Die Sella turcica ist auffallend groß, wie man dies auch bei den Kastraten beobachtet. Bei solchen Fällen sollen später manchmal akromegale Züge auftreten. Doch gibt es auch Fälle ohne Vergrößerung der Sella. (W. Koch). Nicht voll ausgereifte aber doch differenzierte Keimdrüsen scheinen das Wachstum eher günstig zu beeinflussen, während die vollkommene Reife das Knochenwachstum unterdrückt. Bis zur Geschlechtsreifung laufen also Wachstum und Differenzierung parallel, dann aber treten gegenseitige Hemmungen auf. Vor der Vollreifung kann es noch starkes unkoordiniertes Wachstum geben, und in diese Gruppe gehören wohl auch die megaloiden Erscheinungen der Pubertät wie dies Bauer betont. Auch bei jugendlichen oder infantilistischen Schwangeren, bei denen ein noch nicht vollwertiges Ovar besonders in Anspruch genommen wird, treten megaloide Erscheinungen auf eunuchoider Grundlage auf.

Angesichts der Veränderungen des Kalkstoffwechsels während der Schwangerschaft lag die Möglichkeit nahe, daß auch die Frakturheilung durch die Hemmung einer innersekretorischen Komponente der Ovarien (Tandler) in der Schwangerschaft beeinträchtigt werden könnte. Nach v. Rosthorn soll schon Fabricius Hildanus eine Verzögerung der Kallusbildung in der Schwangerschaft angenommen haben. P. Müller führt eine Reihe von ähnlich lautenden Angaben aus der neueren Literatur an, ohne sich selbst ein Urteil in dieser Frage bilden zu können. Neuerdings spricht auch Bircher von einer Verzögerung der Kallusbildung in der Schwangerschaft, welche angeblich soweit gehen könne, daß man mit keiner Behandlungsmethode zu einem guten Ergebnis käme. Erst nach Einleitung der Frühgeburt solle oft eine rapide Konsolidation der Bruchstücke eintreten. Es wurde auch die Behauptung aufgestellt, daß Frak-

turen der oberen Extremitäten in der Schwangerschaft gut heilen, solche der unteren Extremitäten dagegen schlecht. Falls diese Annahme zu Recht besteht, kann diese Differenz lediglich auf äußere Ursachen zurückzuführen sein. Im allgemeinen wäre mit Novak daran festzuhalten, daß für die Annahme einer Verzögerung der Frakturheilung durch die Schwangerschaft zu wenig beweiskräftiges Material vorliegt.

Die Reifung der Keimdrüsen tritt nur bei vollwertiger Schilddrüsen- und Hypophysenfunktion und bei Regression des Thymus ein. Es ist daher eine schwer zu entscheidende Frage, wie weit die Keimdrüsen allein oder durch Mithilfe anderer Drüsen auf Skelettwachstum und Differenzierung Einfluß nehmen können. Sie sind Drüsen, die in einer Periode vollwertig werden, in der das Wachstum zum Abschluß kommt. Und da andrerseits bei Hypoplasie oder nach Entfernung der Keimdrüsen am jungen Organismus das Skelettwachstum erst spät zum Abschluß kommt, ist man geneigt, ihnen eine wachstumshemmende Komponente zuzusprechen.

Hyperfunktion der Keimdrüsen und Skelettsystem.

Die Fälle von Hypergenitalismus sind erheblich seltener als diejenigen mit Unterentwicklung des Genitales. Eine direkte Hyperfunktion der Keimdrüsen ist aus sichtbaren Symptomen auch nicht zu erschließen. Man kann eventuell von einer Hyperfunktion im zeitlichen Sinne sprechen. Es handelt sich bei diesen Fällen um sexuelle Frühreife in einem Lebensalter, wo sonst die Geschlechtsentwicklung noch auf kindlicher Stufe zu stehen pflegt. (Pubertas praecox, Makrogenitosomia praecox.) Der vorzeitigen Entwicklung der Genitalorgane folgt die des ganzen Körpers vor allen Dingen die des Knochensystems. Das Knochenwachstum ist stark beschleunigt. Die Kranken sind zunächst unverhältnismäßig groß. Es kommt also zu einem passageren Riesenwuchs; da aber der Epiphysenschluß, wie sich durch die Röntgenuntersuchung leicht feststellen läßt, verfrüht ist, so ist die definitiv erreichte Körpergröße meist sogar eher gering. Neben der abnormen Körpergröße in den ersten Lebensjahren und dem verfrühten Schluß der Epiphysenfugen ist auch die Dentition, der Zahnwechsel und das Auftreten der Knochenkerne verfrüht. Beim weiblichen Geschlecht werden solche Fälle meist unter dem Titel Menstruatio praecox beschrieben. Der Beginn fällt oft in das zweite Lebensjahr. Rößle beschreibt zwei Fälle von Kleinwuchs bei verfrühter Pubertät: der eine betraf einen 38jährigen Mann mit 138 cm Körperlänge, bei ihm hatten sich Erektionen und männliche Behaarung im Alter von 6 Jahren gezeigt, und er selbst war geneigt, seine Kleinheit auf die damals begonnene Onanie zurückzuführen. Der 2.

Fall war ein 18jähriges ungeheuer üppig entwickeltes Mädchen von 142,9 cm Körperlänge, welches seit dem 10. Jahr menstruierte.

Solche Zustände sind fast ausschließlich endokrinen Ursprungs. Es kommen hier in Betracht: Prozesse an der Glandula pinealis, an der Nebennierenrinde (über die Beziehungen der Zirbeldrüse und Nebennierenrinde zum Genitalsystem siehe später!) und Prozesse an den Keimdrüsen selbst. Bei den Fällen mit Keimdrüsentumoren im Kindesalter, nach deren operativer Entfernung sich die Erscheinungen des Hypergenitalismus wieder zurückbildeten (Kußmaul, Moreau und Sacchi), liegt die Annahme gewiß nahe, daß es sich hier um eine abnorm früh einsetzende und excessiv gesteigerte Funktion der Keimdrüsen handelt, wobei eventuell die Tumorzellen die Funktion der spezifischen Keimdrüsenzellen übernehmen oder die Anwesenheit des Tumors an sich den abnormalen Reiz für die Keimdrüsen abgibt.

Zu denselben Erscheinungen am Skelettsystem führten die Tierexperimente mit der künstlichen Zufuhr derartiger Stoffe. A. Loewy sah bei Fütterung junger Kapaunen mit Hodensubstanz nicht die für Kastraten angegebenen Knochenveränderungen eintreten. Dor, Maisonnave konnten bei jungen, nichtkastrierten Tieren Hemmung des Skelettwachstums nach subcutaner Hodensaftinjektion beobachten. Auch Amel und Bonin fanden bei kastrierten Meerschweinchen eine Hemmung in der Verlängerung der Extremitäten. Die injicierten Tiere hatten längere Knochen als normale, aber kürzere als kastrierte Tiere.

Keimdrüsen und Gelenkerkrankungen.

Betrachten wir jetzt die Gelenkveränderungen bei Störungen der Keimdrüsenfunktion, die häufig mit Störungen der Hypophysenfunktion vergesellschaftet ist. Von den primär-ossären Gelenkveränderungen finden sich besonders am Hüftgelenk Knochenveränderungen. Neben der Perthesschen Erkrankung sind auch starke Abplattungen der Hüftköpfe, die Zeichen einer Osteochondritis dissecans zu sehen.

So berichtet Drehmann über einige Fälle, wo bei Osteochondritis coxae juvenilis gleichzeitig ausgesprochen eunuchoider Typus bzw. Dystrophia adiposogenitalis vorhanden war. Liescheid und Sellheim fanden bei einer 21jährigen Patientin mit ausgesprochen kastratoidem Typus doppelseitige Hüftgelenksveränderung im Sinne der Osteochondritis deformans coxae juvenilis, deren vom Hüftgelenk ausgehende Beschwerden prompt durch Implantation eines gesunden Ovariums verschwanden. Nach A. Schmidt gehörten von Knaben mit Coxa vara-Bildung 15% dem ausgesprochenen Typus

der Dystrophia adiposogenitalis an und bei Mädchen mit Coxa vara und Perthesscher Erkrankung war in 70% eine Abweichung der Gesamtkonstitution festzustellen. Erkes sah bei einem Knaben vom typisch eunuchoiden Typ zunächst am linken, später am rechten Hüftgelenk die typischen Veränderungen im Sinne der Perthesschen Krankheit, und auch Aßmann berichtet über ähnliche Fälle.

Diese klinischen Beobachtungen weisen darauf hin, daß zwischen den Knochenveränderungen, die sich meist an den Hüftgelenken von Jugendlichen finden und den innersekretorischen Störungen des Keimdrüsenhypophysenkomplexes vielfach Beziehungen bestehen.

W. Müller, Walter usw. haben darauf hingewiesen, daß es ganz besonders auffallend ist, daß es immer wieder Veränderungen der Hüftköpfe im Sinne einer Osteochondritis deformans coxae juvenilis (bei jüngeren Individuen) oder aber einer Osteochondritis dissecans (bei Individuen in der Pubertät oder direkt jenseits derselben) sind, die wir beinahe immer doppelseitig am Hüftgelenk, gelegentlich auch am Kniegelenk (Sandocz) beobachten, was auch schon für die sehr enge pathogenetische bzw. pathologisch- anatomische Verwandtschaft der beiden Typen von knöcherner Gelenkstörung spricht. Bei erhaltenen Epiphysenfugen, also im jugendlichen Alter, kommt es also bei Zusammenwirken bestimmter Faktoren offenbar zu den Knochenstörungen im Bereich der gesamten Epiphyse und damit zum Bilde des Perthes, in späteren Altersperioden nach Schwund der Epiphysenfuge zu subchondralen, lokalisierten Knochenveränderungen vom Charakter der Osteochondritis dissecans.

Ob die hier angeführten primär ossären Gelenkveränderungen als spezifisch für die Störungen des Keimdrüsenhypophysenkomplexes anzusehen sind, muß wohl bestritten werden; denn zunächst sind sie nicht immer vorhanden und andererseits finden wir die gleichen Gelenkveränderungen auch ohne Störungen des Keimdrüsenhypophysenkomplexes. Vielmehr scheint die endokrine Störung nur eine Teilkomponente darzustellen, die lediglich Dispositionen schafft für ein Einwirken weiterer Faktoren auf die Gelenke. Unter der Wirkung der endokrinen Störungen ist nur die Reaktionsfähigkeit der Knochenzellen eine andere geworden, sie ist wohl labiler. Diese Auffassung erklärt wohl auch die an und für sich auffallende Tatsache, daß gerade in relativ früheren Lebensperioden derartige Veränderungen im Vordergrunde stehen; im Alter ist ja die biologische Reaktionsfähigkeit des Knochens überhaupt viel geringer (W. Müller).

Ganz anders geartet als die eben angeführten primär-ossären Gelenkstörungen sind nun die Gelenkstörungen, die primär an den Gelenkweichteilen lokalisiert sind. Die auslösenden innersekretorischen Organe sind hier ausschließlich die weiblichen Keimdrüsen.

Bereits ziemlich frühzeitig wurde man darauf aufmerksam, daß die deformierende Osteoarthritis, insbesondere die polyartikuläre Form, besonders mit der Zeit des Klimakteriums zusammenfällt. Primär handelt es sich zunächst um Schwellungen, Ödeme und Verdickungen der umgebenden Weichteile. Es besteht das Bild einer chronischen Synovitis. Die Wucherungsvorgänge sind besonders ausgeprägt in der Proliferationszone der Synovialis, deren Zellen als Chondroklasten auf den angrenzenden Knorpel hinüberwachsen und denselben unter Entstehung der bekannten Resorptionslücken zum Schwinden bringen. Durch das wuchernde Synovialgewebe kommt es dann zu Verwachsungen und partieller oder totaler Obliteration der Gelenke. Diese Erkrankungsform beginnt am häufigsten in den Fingergelenken und schreitet von da symmetrisch auf die größeren Gelenke vor.

Auf die außerordentliche Häufigkeit der chronisch deformierenden Arthritis in der Menopause wiesen vor allem Pribam, Schlesinger und Wichmann hin. Später haben vor allem Umber und Munk diese Form der endokrinen Gelenkerkrankung studiert und festgestellt, daß sie in engstem Zusammenhang steht mit Funktionsanomalien der weiblichen Keimdrüsen (Menarche, Klimakterium, künstliche Sterilisierung). Umber bezeichnete die Erkrankung als Periarthritis destruens, während Munk von einer Arthritis genuina sicca ulcerosa spricht. Die Gelenkveränderungen beim Eintritt der normalen Menopause gehören wohl hauptsächlich zu den Krankheitsformen, die Munk und Umber beschreiben. Zweifellos am interessantesten und am meisten beweisend für den Zusammenhang der Gelenkveränderung und der Störung der Keimdrüsenfunktion sind die Gelenkveränderungen bei künstlicher, durch Bestrahlung oder durch Operation erzeugter Amenorrhoe. Cecil, Russel und Archer sahen wiederholt diese Arthritis nach vorzeitiger Uterusexstirpation. Speziell an den Kniegelenken, und zwar so gut wie immer bilateralsymmetrisch beobachtete Menge häufig im Anschluß an Bestrahlungskastrationen, seltener bei der natürlichen Menopause, subjektive Beschwerden, Knirschen und Reiben. Payr weist darauf hin, daß merkwürdigerweise die Gelenkerscheinungen nach operativer Sterilisierung zu fehlen scheinen. Röntgenschädigung des Ovars wirke also anders als Entfernung desselben. Ein Teilbetrag der Funktion des Ovariums müsse also für die Entstehung einer Gelenkerkrankung erhalten sein, der dann die Wirkung auslöse. Auch im Greisenalter der Frau bilden ja die Ovarien noch gewisse Inkrete. In diesen Tatsachen liegen jedenfalls interessante Hinweise, die für eine Klärung der Ursachen dieser endokrinen Gelenkstörung einmal Bedeutung gewinnen können (Payr).

Über den Mechanismus dieser Vorgänge vermögen wir noch

nicht viel zu sagen. Bei der Entstehung der Gelenkveränderungen dürften zu der endokrinen Störung noch eine Reihe anderer Momente mit hinzukommen, die auf dem Gebiete der Konstitution etc. beruhen. Erinnert sei auch an die Möglichkeit sekundärer mechanischer Gelenkschädigung durch die endokrin vermehrte Adipositas und an die Schwierigkeit, eine Trennung gegenüber den Altersveränderungen mit Sicherheit durchzuführen. Trotzdem muß man an der klinischen Beobachtung festhalten, daß im natürlichen und künstlichen Klimakterium Gelenkveränderungen auftreten oder bereits bestehende sich progredient verschlimmern. Die funktionellen Grundlagen für diese Zusammenhänge sind jedoch noch ungeklärt.

Keimdrüsen und Osteomalazie.

Eine ausgesprochen mit der Blutdrüsentätigkeit des schwangeren Weibes in innerem Zusammenhang stehende Erkrankung ist die Osteomalazie. Wenn auch Fälle von männlicher Osteomalazie beobachtet werden, und Latzko darauf hinweist, daß Männer häufiger an Osteomalazie erkranken als allgemein angenommen wird, so weist doch die unbestrittene Tatsache, daß das weibliche Geschlecht in hervorragender Weise von der Osteomalazieerkrankung befallen wird, auf eine Geschlechtsspezifität der Frau hin. Weiterhin steht fest, daß die Mehrzahl der Erkrankungen in Schwangerschaft und Puerperium auftritt und enge Beziehungen zwischen Schwangerschaftsosteomalazie, dieser häufigsten und typischsten Form der Osteomalazie, mit Störungen des endokrinen Drüsenapparates vorhanden sind.

Die empirische Beobachtung Fehlings von dem therapeutischen Einfluß der Eierstocksentfernung wies auf die Bedeutung der Ovarien hin. Es ist ziemlich sicher, daß den Erfolgen nicht etwa lediglich die Sterilisation d. h. das Ausbleiben weiterer Schwangerschaften zugrunde liegt, wie dies Breus und Kolisko annehmen, sondern der Wegfall des Ovarialeinflusses auf den Körper. Fehlings Annahme, daß die Ovarialfunktion als solche das Bestimmende sei, hat durch 2 Arten von Beobachtungen gewonnen. Einerseits werden auch Nullipare durch die Entfernung der Eierstöcke von der Osteomalazie geheilt, andererseits sind Fälle bekannt geworden, in denen durch Kastration die Schwangerschaft nicht unterbrochen wurde und trotzdem die Osteomalazie heilte (Cramer). Die umfassendste Statistik darüber ist wohl diejenige von Seitz, welche 328 Fälle betrifft (in 234 reine Kastration, in 94 zugleich Entfernung des Uterus). In 87% wurde durch die Kastration Heilung, in 9% Besserung erzielt, 4% blieben ungeheilt.

Bezüglich des Zustandes des Skelettes nach Heilung der Osteo-

malazie weiß man, daß der Knochen durch Ablagerung von Kalksalzen seine Härte wieder erlangt hat und das Skelett wieder fest und gebrauchsfähig wird. Aber die anatomischen Untersuchungen solcher Knochen sind sehr spärlich. Über die Wirkungsweise der Eierstöcke auf den Kalkgehalt des Skelettes sind im Laufe der Jahre verschiedene Meinungen geäußert, welche hier nicht im einzelnen wiedergegeben werden können. Fast allgemein wird sie schließlich auf ihre innersekretorische Funktion bezogen und zwar auf eine Steigerung oder eine qualitative Änderung derselben. Ob sie aber auf den Stoffwechsel oder auf das Gewebe selbst einwirken, darüber fehlen alle Anhaltspunkte.

Eine histologische Untersuchung der exstirpierten Organe erfolgte gleich. Doch konnte man bei den Untersuchungen an ihnen histologisch keine Veränderung finden, die als Ursache oder auch nur als Ausdruck einer Funktionsstörung gelten konnte. Weder an den Follikeln, noch an den Gefäßen und der interstitiellen Drüse wurden charakteristische Veränderungen nachgewiesen. (Ogata, Fehling, Heyse, Fränkel und Franqué usw.) Der Annahme einer ovariellen Hypofunktion, auf die vielleicht die anatomischen Befunde hinwiesen, steht die Wirkung der vollständigen Ausschaltung der Ovarialsekretion durch die Kastration entgegen. Auch gegen die Annahme einer ovariellen Hyperfunktion lassen sich umso mehr Gründe geltend machen, als sonstige Zeichen einer vermehrten Eierstockstätigkeit fehlen; die Menses sind nicht verstärkt, die sekundären Geschlechtsmerkmale häufig wenig ausgebildet. Es finden sich typische Osteomalazien bei Frauen nach der Klimax (Sellheim), wie bei ganz jungen Frauen mit Amenorrhoe (Bab). Die Hormonbildung liegt nach Aschheim und Zondek in den Thekazellen der Follikel, und zwar sollen hier alle hormonalen Funktionen, welche an eine einzige Substanz gebunden sind, ihren Ursprung haben. Es dürfte daher wohl äußerst schwierig sein, die Menge dieses hormonbildenden Gewebes abzuschätzen. Die Unmöglichkeit, die Pathogenese der Osteomalazie mit einer quantitativen Verschiebung der Ovarialhormonmenge zu erklären, legt die Annahme einer Dysfunktion des Eierstocks nahe. Beweise dafür lassen sich aber umso weniger bringen, als die Natur des Eierstockhormons nicht sicher ist, und auch bei der Annahme mehrerer inkretorischer Stoffe Verschiebungen ihrer quantitativen Zusammensetzung wie ihrer funktionellen Korrelationen als unbekannt bezeichnet werden müssen.

Infolgedessen konnte bis jetzt trotz der therapeutischen Wirkung des Eierstockausfalls kein klares Bild von der Rolle des Ovariums bei der Pathogenese der Osteomalazie gewonnen werden. „Wenn man die Bedeutung der Eierstöcke oder, wie man mit Rücksicht auf die männliche Osteomalazie allgemein sagen sollte, der

Keimdrüsen richtig beurteilen will, darf man nicht übersehen, daß bei dem nahen Verhältnis der Rachitis zur Osteomalazie bezüglich der Vorgänge am Knochengewebe und dem Übergang der Rachitis tarda in die Osteomalazie für diese nicht eine Entstehungsursache angenommen werden kann, deren Anwendung auf die Rachitis von vornherein ausgeschlossen ist.“ (M. B. Schmidt). Als einzig maßgebenden Faktor wird man danach die quantitative bzw. die qualitative Funktionsstörung der Ovarien nicht ansprechen dürfen.

Zusammenfassung über die Beziehungen der Keimdrüsen zum Skelettsystem.

Zusammenfassend kann über die Beziehungen der Keimdrüsen zum Skelettsystem folgendes gesagt werden: Die Keimdrüsen enthalten ein die Verknöcherung und den Verschluß der Epiphysenfugen anregendes Hormon. Die geschlechtliche Vollreife, unabhängig vom absoluten Alter des Individuums, hemmt die osteogenetische Funktion der Wachstumszonen, geschlechtliche Halbreife dagegen regt sie an und unterhält ihre Fortdauer. Daher finden wir beim eunuchoiden Hochwuchs die Persistenz der Fugen und die zugehörige Dauer des Längenwachstums über das gewöhnliche Alter hinaus, während bei der Pubertas praecox eine Förderung des Ossifikationsprozesses, ein vorzeitiger Epiphysenschluß, ein daraus resultierender Kleinwuchs und ein verfrühtes Auftreten der Knochenkerne vorhanden ist. Ob die mangelhafte Frakturheilung während der Schwangerschaft durch eine Funktionsstörung des Ovariums bedingt ist, ist unklar. Außer der Anregung der Verknöcherung haben die Keimdrüsen einen wesentlichen Einfluß auf die Differenzierung des Skelettes. Das zeigt sich, abgesehen von den rein physiologischen Unterschieden des männlichen und weiblichen Skelettes, besonders beim Skelettsystem der Kastraten und Eunuchoiden, bei denen vor allem das Skelett des Beckens und des Brustkorbes mangelhaft differenziert ist und auf einer Zwischenstufe zwischen den diesbezüglichen männlichen und weiblichen Skeletteilen steht. Bei den primär-ossären Gelenkveränderungen bei Störungen der Keimdrüsenfunktion (im Sinne der Hypofunktion) finden wir vor allem die Hüftgelenke und zwar ausschließlich die der Jugendlichen befallen. Anscheinend kommt es dabei bei erhaltener Epiphysenfuge, also im jugendlichen Alter, offenbar zu den Knochenstörungen im Bereiche der gesamten Epiphyse und damit zum Bild des Perthes, während es bei Individuen in der Pubertät oder direkt jenseits derselben, also nach Schwund der Epiphysenfugen, zu subchondralen, lokalisierten Knochenveränderungen vom Charakter der Osteochondritis dissecans kommt. Bei den primär an den Weichteilen beginnenden Gelenkver-

änderungen handelt es sich überwiegend um Erkrankungen des mittleren Alters. Der Ausfall der weiblichen Keimdrüsen (Menarche, Klimakterium, künstliche Sterilisierung) und die polyarticuläre Natur der Erkrankung im Sinne der Periarthritis destruens (Umber) und der Arthritis genuina sicca ulcerosa (Munk) stehen hier im Vordergrund. Ob es sich bei allen diesen Gelenkveränderungen um spezifische Wirkungen der gestörten Keimdrüsenfunktion handelt, ist fraglich. Die Keimdrüsenstörung scheint lediglich eine Disposition für diese Gelenkveränderungen bzw. für die Verschlimmerung der schon bestehenden Gelenkveränderung zu bilden. Auch die Beziehungen zwischen der Keimdrüsenstörung und der Osteomalazie sind trotz der therapeutischen Wirkung des Eierstockausfalls auf diese Erkrankung ungeklärt. Es haben sich bisher keine Anzeichen an den Ovarien gefunden, die für eine quantitative oder qualitative Funktionsstörung bei der Osteomalazie sprechen. Auch darf man nicht übersehen, daß bei dem nahen Verhältnis der Rachitis zur Osteomalazie bezüglich der Vorgänge am Knochengewebe und dem Übergang der Rachitis tarda in die Osteomalazie nicht eine Entstehungsursache angenommen werden kann, deren Anwendung auf die Rachitis von vornherein ausgeschlossen ist. Als einzig ausschlaggebender Faktor für die Osteomalazie wird man danach die Funktionsstörung der Keimdrüsen nicht ansprechen dürfen.

Thymus und Skelettsystem.

Von allen endokrinen Organen wissen wir über die Verrichtuntungen des Thymus das Wenigste. Seine Beziehungen zum Skelettsystem sind sehr undurchsichtig, weil er ein vergängliches Organ ist, weil primäre Atrophien nicht vorkommen und weil das Experiment der Thymektomie wegen der Schwere des Eingriffs trotz verbesserter Technik (Klose, Matti) immer noch den Ausfall des Thymus nicht rein herausbringt. Im Gegensatz zu den anderen endokrinen Drüsen wissen wir noch nicht einmal, ob es einen Hyper-, Hypo- oder Dysthymismus gibt oder ob es sich nur um ein Persistieren oder um eine Involution des Thymus handelt. Auch das Experiment am höheren Wirbeltiere hat in Bezug auf den Thymus wenig Einheitliches zutage gefördert. Der Thymus scheint ein Organ zu sein, das seine Wirksamkeit vorwiegend während der Wachstumsperiode entfaltet. Beim Neugeborenen hat der Thymus das relativ höchste Gewicht. Das absolute Gewicht nimmt in der weiteren Entwicklungsperiode noch zu und erreicht erst im Pubertätsalter das Maximum. Im weiteren Verlauf tritt an die Stelle des Parenchyms Fettgewebe. Bei etwas älteren Individuen ist sowohl Zufuhr wie Entfernung von Thymusmaterial belanglos.

Unsere Kenntnisse über den Einfluß der Thymus auf das Skelettsystem gründen sich in der Hauptsache auf die ausführlichen Untersuchungen von Basch, Matti, Klose und Vogt, welche ganz allgemein die Wirkung der Thymusexstirpation auf den Organismus geprüft haben. Hier seien nur die Knochenveränderungen nach der Thymusentfernung angeführt:

Basch, Matti, Klose und Vogt stellen bei im jugendlichen Alter thymektomierten Hunden, Schweinen, Ziegen, Ratten und Hühnern folgendes fest: Die Tiere bleiben im Wachstum zurück. Es findet sich eine hochgradige Verbreiterung der Intermediärknorpelzone. Die Epiphysenfugen sind auf das Vier- bis Fünffache der Norm verdickt. Die Verbreiterung betrifft im wesentlichen die Zone der Knorpelsäulen, vielfach trifft man unregelmäßige Knorpelzellwucherung. Die präparatorische Knorpelverkalkung fehlt ganz oder ist nur unvollkommen vorhanden. Die Markssprossen dringen ganz ungleichmäßig gegen den Knorpel vor. Manche Gruppen von Knorpelzellsäulen werden durch verzweigte Gefäßbündel in gerader und querer Richtung eröffnet. Durch diese unregelmäßige Auflösung des gewucherten Knorpels kommt es zu ganz unregelmäßiger Gestaltung der Knorpelknochengrenze. An vielen Stellen sind größere und kleinere Knorpelinseln vollständig aus dem Verband der Wucherungszone gelöst. Der an der Knorpelknochengrenze neugebildete Knochen ist entweder rein osteoid oder zeigt grobfaserigen geflechtartigen Bau. Der gitterförmige osteoide Knochen an der Knorpel-Knochengrenze ist meist stark zusammengeschoben, gleichsam komprimiert. Durch seitliches Herauspressen des offenbar wenig widerstandsfähigen Gewebes wird die Verkürzung und Auftreibung der Epiphysengegend teilweise erklärt.

Die langen Röhrenknochen sind kürzer und plumper und dazu abnorm biegsam. Gelegentlich findet man Infraktionen und Spontanfrakturen. Bei der Heilung dieser Frakturen bildet sich zwar ein Kallus, doch zeigt sich derselbe kleiner und weniger fest; gelegentlich kam es beim thymuslosen Tier nur zu einer bindegewebigen Vereinigung der Fragmente, es bildete sich eine Pseudoarthrose. Die Diaphysenkorticalis erscheint dicker, d. h. breiter, besteht aber meist nur aus einer ganz schmalen Kompakta mit verschieden mächtigen osteoiden Auflagerungen. Wo sich keine osteoiden Auflagerungen finden, sind die Diaphysen wesentlich dünner und nur ganz mangelhaft verkalkt. Bei einzelnen langen Röhrenknochen war die Markhöhle in der Mitte der Diaphysenschäfte ganz von einem engmaschigen osteoiden Gewebe ausgefüllt. Am intensivsten finden sich die Veränderungen am Femur, dann in absteigender Linie an der Tibia, den Vorderarmknochen, dem Humerus und den Knochen des Hand- und Fußskelettes. Die Thoraxform ist meist verändert. Querer und

sagittaler Durchmesser sind reduziert. Auch die Wirbelsäule ist meist äußerst weich, am Schädel ist vor allem das Fehlen der Nahtverschmelzungen bemerkenswert.

Mikroskopisch war an diesen Knochen das Auftreten von kalklosem Knochengewebe charakteristisch in einer das physiologische Maß weit überschreitenden Dickenausdehnung. Am ausgeprägtesten ist das kalklose Gewebe an den Stellen stärksten Wachstums, in den subchondralen Zonen und besonders unter dem Periost ausgebildet. Gegenüber dem vermehrten kalklosen Gewebe tritt das kalkhaltige Gewebe vielfach in den Hintergrund, erweist sich jedenfalls als reduziert. In den mittleren Bezirken der Diaphyse stellen zahlreiche Osteoklasten in entsprechenden Resorptionslakunen sichere Zeichen vermehrter Resorption dar.

Als chemische Grundlage der auffälligen Weichheit der Knochen wird eine Störung des Mineralstoffwechsels, namentlich des Kalkhaushaltes angenommen, beruhend auf einer Armut des Knochens an ungelösten Kalksalzen, wobei die Frage zunächst offen bleibt, ob einem verminderten Kalkanbau oder einem gesteigerten Abbau die größere Bedeutung zukommt. Wie die Tatsache des verminderten Kalkgehaltes zu erklären ist, muß zunächst offen gelassen werden. Es ist die Auffassung geäußert worden (Liesegang), daß der fehlende Thymus die Ursache einer Übersäuerung der Gewebe ist, doch fehlt es an dieser These bisher an den nötigen tatsächlichen Unterlagen.

Alle eben angeführten Skelettveränderungen, also die Störungen des Wachstums, der enchondralen Ossifikation und die Bildung kalklosen osteoiden Gewebes, traten durchweg zwei bis drei Monate nach der Thymusentfernung auf und sind, worauf besonders Ranzi, Tandler, Basch u. a. hinweisen, vorübergehender Natur. Im 5.—6. Monat sind sie kaum noch nachzuweisen.

Die von Klose, Basch, Matti und Vogt mitgeteilten Skelettbefunde sind von anderer Seite nicht bestätigt worden. Es seien die Versuche von Nordmann erwähnt, welcher fand, daß, wenn die operierten Tiere bei kalkreicher Nahrung und sonst unter hygienischen Verhältnissen gelassen wurden, Störungen im Skelettsystem nicht auftraten. W. Müller weist aber darauf hin, daß Nordmann seine Versuchstiere erst nach dem spontan erfolgten Tod der Tiere $^1/_2$—1 Jahr nach der Operation untersuchte, also zu einem Zeitpunkt, wo die Knochenveränderungen schon wieder abgeklungen sein können. Ghika sah bei Katzen und Kaninchen keine Beeinflussung des Skelettes durch Thymusexstirpation. Vincent, der Meerschweinchen, 10—30 Tage alt, operierte, vermißte ebenfalls jeden Einfluß. Die Wachstumsrate bei den operierten und Kontrolltieren blieb die gleiche. Fischel sah weder bei Ziegen, noch bei Hunden

oder Hühnern irgendwelche Störungen. Basch versuchte dies so zu erklären, daß Fischel bei seiner Operationsmethode (Extraxtion des Organes vom Jugulum aus durch Zug am oberen Ende des Organes) nicht die ganze Drüse entfernt hätte. Park und Mc. Clure kommen nach sehr sorgfältigen Exstirpationsversuchen an Hunden zu dem Schlusse, daß die Entfernung des Thymus das Wachstum nicht beeinflußt. Doch lehnen sie die Möglichkeit einer Beeinflussung der Epiphysenverkalkung nicht ab. Pighini konnte die Beobachtungen von Basch und Klose bestätigen, während Paton und Goodale, Pappenheimer, van Allen keine spezifischen Erscheinungen am Skelett erzeugen konten. Vielleicht lassen sich die verschiedenen negativen Resultate durch den Einfluß akzessorischer Drüsen erklären (Matti, Vogt).

Über die Skelettveränderungen nach dem Ausfall der Thymusdrüse beim Menschen wissen wir noch sehr wenig. Klose wie E. Bircher berichten über je einen Fall mit fehlender Thymusdrüse. In dem Falle Kloses wurde das Fehlen der Thymusdrüse autoptisch bei der Operation festgestellt. In beiden Fällen bestand eine Hemmung des Knochenwachstums mit einer röntgenologisch festgestellten Osteoporose und mit Brüchigkeit der Knochen. Über das Schicksal der Kinder, bei denen wegen Trachealstenose eine Exstirpation des Thymus vorgenommen wurde, ist noch wenig bekannt. E. Bircher berichtet über acht Fälle mit Teilresektion der Thymusdrüse, davon zeigten fünf bei der Nachuntersuchung 5—7 Jahre nach der Operation eine erhebliche Störung im Längenwachstum, sowie im Auftreten der Knochenkerne. Die Verzögerung der Ossifikation betrug $2^1/_2$—6 Jahre.

Auch nach der Überthymisierung (Fütterung) von Säugern werden keine einheitlichen Skelettveränderungen beschrieben. Salkind berichtet über Wachstumsbeschleunigung. E. R. Hoskins konnte bei Thymusfütterung an Ratten keine Skelettveränderung beobachten. Gudernatsch beobachtete in der Thymusgruppe seiner Rattenzucht deutliche Wachstumssteigerung. Demel implantierte mit Erfolg 3 Wochen alten Ratten Thymus von Tieren gleicher Art, doch verschiedenen Alters. Der Thymus jüngster, noch nicht geschlechtsreifer Tiere war am wirksamsten. Er beobachtete ein stärkeres Längenwachstum der Knochen bei Beschleunigung des epiphysären Wachstums. Die Epiphysenfugen waren breiter, die Knochenbälkchen der Spongiosa dichter als bei Normaltieren, die Markräume waren reduziert. Die äußerst wichtigen Resultate ließen sich durch Thymusverfütterung nicht weiter verstärken. Sommer und Flörcken hatten schon 1908 nach Thymusimplantation verstärktes Längenwachstum beobachtet. Ranzi und Tandler dagegen erzielten weder durch Implantation (Hund) noch durch Thymusverfütterung definitive Re-

sultate. Auch hat man versucht, durch vermehrte Zufuhr von Thymusstoffen die Regeneration bei Knochenverletzungen zu fördern. Am Kaninchen hat Gläßner bei Tieren gleichen Wurfes eine völlig gleiche Knochenverletzung in Form eines Defektes in der Tibia gesetzt und dann einen Teil der Tiere mit Thymussubstanz gefüttert. Durch Röntgenaufnahme wurde der Knochenersatz kontrolliert. Gläßner kam zu dem Ergebnis, daß die Thymusverfütterung den Heilungsverlauf bei Knochenverletzungen zu begünstigen scheine.

Thymus und Rachitis bzw. Osteomalazie.

Die Störungen des Wachstums, der enchondralen Ossifikation und die Bildung kalklosen osteoiden Gewebes bei der Thymusexstirpation — also die einer Rachitis am ähnlichsten gearteten Knochenveränderungen — führten zu der Annahme von Beziehungen dieses Organes zur Rachitis bzw. Osteomalazie. Vor allem Klose tritt auf Grund seiner Versuche dafür ein, daß Thymusexstirpation Rachitis zur Folge hat. Abgesehen davon, daß seine Theorie, Thymusherausnahme erzeuge Nukleinsäurevergiftung und auf diesem Wege die Rachitis, schwere Zweifel erweckt, konnte M. B. Schmidt die anatomischen Knochenveränderungen nicht mit der menschlichen Rachitis gleichstellen. Das Wesentliche ist eine Verzögerung der Wachstumsvorgänge; auch Basch in seinen gleichartigen Versuchen erzielte dieselben und vermeidet es ausdrücklich, sie für Rachitis zu erklären, besonders im Hinblick auf die Tatsache, daß diese Skelettveränderungen vorübergehender Natur sind. Matti lehnt ebenfalls eine ätiologische Wesensgleichheit ab, stimmt aber auf Grund eigener Versuche an jungen Hunden wenigstens in der Deutung der morphologischen Verhältnisse mit Klose überein, während viel früher Friedleben bei seinen zahlreichen Thymusexstirpationen, obwohl offenbar das ganze Organ entfernt war, nur an einem Tier 22 Tage nach der Operation Atrophie der Extremitätenknochen, an anderen dagegen keine anatomische Störung der Skelettentwicklung, nur bei chemischer Untersuchung stets Veränderungen der Verkalkung beobachtete. Jedenfalls ist aus den Ergebnissen des Tierversuches ein direkter Einfluß des Organes auf die Entstehung der Rachitis nicht abzuleiten.

Das Verhalten des Thymus bei der Sektion rachitischer Kinder ist sehr wechselnd. Häufig ist sie verkleinert, andere Male von mittlerer Größe, zuweilen entschieden vergrößert. Ersteres wird verständlich durch die Feststellung von Hart u. a., daß das Organ durch die verschiedensten Erkrankungen des Körpers, Masern, Keuchhusten usw., wie sie bei rachitischen Kindern häufig vorhanden und

Anlaß des Todes sind, zur vorzeitigen Rückbildung gebracht wird und umgekehrt hat sich in den Fällen bestehender schwerer Thymusatrophie nicht die Spur einer rachitischen Knochenerkrankung bei den Kindern nachweisen lassen. Die Hypertrophie der Thymusdrüse andrerseits findet eine genügende Erklärung darin, daß erfahrungsgemäß die Rachitis nicht selten bei Kindern mit Status thymicolymphaticus auftritt.

Die Ähnlichkeit der Knochenveränderungen thymektomierter junger Hunde mit den histologischen Bildern osteomalazischer Knochen führten Scipiades zu der Annahme einer Beteiligung des Thymus, in dessen allzu starker Involution ätiologische Beziehungen zur Osteomalazie vorhanden sein sollen. Nach ihm führen schlechte hygienische Verhältnisse, psychische Alterationen und auch allzu häufige Geburten zu einer Involution des Thymus mit osteomalazischen Prozessen im Gefolge. Auch der therapeutische Erfolg der Kastration beruhe auf einem Sistieren der Thymusinvolution durch Wegfall der antagonistischen Keimdrüsen und bleibe aus, wenn die Atrophie des Thymus irreversibel geworden sei. Eine Nachprüfung dieser Hypothesen ist bisher noch nicht erfolgt. Es lassen sich also auch aus den Beobachtungen am Menschen keine Schlüsse auf die Bedeutung des Thymus für das Zustandekommen der Rachitis bzw. Osteomalazie ziehen.

Bezüglich der Beziehungen des Thymus zum Skelettsystem liegen also neben vielen negativen Resultaten auch eine Reihe von definitiven Beobachtungen vor, die auf eine Änderung der Wachstums- und Ossifikationsverhältnisse bei künstlichen Eingriffen in die Thymusfunktion hinweisen. Angesichts der vielen Widersprüche aber, die zumeist durch die Schwierigkeit des Experimentes und die wenig einwandfreie Versuchsanordnung bedingt sind, können wir heute noch kein abschließendes Urteil abgeben.

Wir können aber wenigstens soviel sagen, daß zahlreiche Experimente an Säugern uns zu der Vermutung berechtigen, daß die Funktion des Thymus irgendwie der Wachstumstätigkeit des Organismus korreliert zu sein scheint. Hart, Thomas, W. Müller u. a. halten den Einfluß des Thymus auf die Knochenentwicklung im Sinne einer Wachstums- und Regenerationsförderung (Kallus) für erwiesen.

Nebennieren und Skelettsystem.

Bei den Nebennieren rückt die Beziehung zum Skelettsystem schon ganz in den Hintergrund. Weder physiologische Verhältnisse noch Tierversuche lassen irgendwelche Beeinflussung des Skelettsystems durch die Nebenniere erkennen. Hypernephrektomie ist bei den meisten Tieren tödlich, Hyperepinephrie experimentell nicht erzeugbar; also weder reine dauernde Ausfallserscheinungen noch Überladung des Körpers mit Nebennierenhormon ist im Versuch gelungen. Auch die pathologisch-anatomische Kasuistik spricht nicht für eine direkte Abhängigkeit des Skelettsystems von den Nebennieren. Fälle von Morbus Addisoni und sonstiger chronischer Nebenniereninsuffizienz sind bei Kindern äußerst selten und in den wenigen Fällen der Literatur (z. B. Bittorf) ist über Veränderungen des Skelettsystems nichts vermerkt. Auch am Knochensystem der Erwachsenen sind bei Addisonkranken keine besonderen Veränderungen beschrieben worden, der Durchschnittswuchs der Patienten ist wohl unter der Norm, die Ossifikationsverhältnisse sind aber im allgemeinen normal. Oft ist ein graziler Knochenbau zu beobachten, was auch den experimentellen Befunden, die nach Nebennierenexstirpation bei Ratten im jugendlichen Alter ein Schlankwerden des Skelettes ergaben, entspricht. W. Müller bezweifelt in seiner ausführlichen Abhandlung über die normale und pathologische Physiologie des Knochens auf Grund der Befunde beim Addison irgendwelchen Einfluß des Hormons der Nebenniere auf das Knochenwachstum. Auch bei Aplasie beider Nebennieren beim Neugeborenen mit Akranie findet sich eine ganz normale Skelettbeschaffenheit. Dagegen beschrieb A. Leb eine hochgradige Ossifikationsstörung bei einem 26jährigen Addisonkranken. Ferreira de Mira, ebenso Vassale finden nach einseitiger Exstirpation an jungen Hunden und Katzen Gewicht und Größe kleiner als bei Normaltieren, die Extremitätenknochen sind etwas länger. Ebenso beobachtete Castaldi Störungen im Knochenbau bei Verfütterung und Novak bei Exstirpation.

Außer diesen wenig Positives zutage fördernden Versuchen bleibt nur der öfter beschriebene Fall von Pubertas praecox (s. unter Keimdrüsen) bei dem mit Überfunktion einhergehenden Adenom der Nebennierenrinde. Hier findet sich eine stark beschleunigte Entwicklung des Knochensystems, insbesondere der Knochenkerne. Meist handelt es sich um Mädchen. Die Beobachtungen, die in der Hauptsache von Linser, Ogle, Cook und anderen stammen, beweisen, daß wohl Beziehungen zwischen Nebennieren und Skelettsystem bestehen. Das sind aber keineswegs direkte Beziehungen; denn einmal fielen die Experimente Linsers, durch Verfütterung von Neben-

nierenextrakten ein excessives Körperwachstum zu erzielen, an Hunden negativ aus, und ferner treten die genannten Störungen keineswegs mit absoluter Regelmäßigkeit auf. Die Mehrzahl der Hypernephrome scheint sogar ohne Beeinflussung des Skelettsystems zu verlaufen. Der Umstand einer gelegentlich auftretenden prämaturen Entwicklung des Skelettsystems bei Nebennierentumoren ist vielmehr ein deutlicher Hinweis darauf, daß die Nebennieren nur die Funktionsänderung anderer innersekretorischer Organe — vor allem die der Keimdrüsen — auslösen und durch die letztere dann die Skelettveränderungen hervorgerufen werden.

Nebenniere und Rachitis bzw. Osteomalazie.

Die Beziehungen der Osteomalazie und Rachitis zu der Nebennierenfunktion sind sehr lebhaft von Stöltzner betont worden in dem Sinne, daß der Adrenalinmangel bei dieser Erkrankung die ausschlaggebende Rolle spiele. Er fand eine spezifisch heilsame Wirkung des Adrenalins, einen geringeren Adrenalingehalt im Blute Rachitischer und eine dadurch bedingte Gefäßweite, Schlaffheit der Muskulatur etc. Die Beweise Stöltzners sind von Schmorl als nicht haltbar erwiesen worden, und die Heilerfolge beziehen sich wohl mehr auf das Allgemeinbefinden. Auch M. B. Schmidt konnte sich nicht davon überzeugen, daß die Knochenveränderung im Rückgang begriffen war; denn Rosenkranz, Extremitätenkrümmungen und Epiphysenschwellungen wurden „wenig" beeinflußt. Auch die vielfach erörterte Beziehung der Nebennieren zur Osteomalazie ist nicht anatomisch begründet, sondern knüpft lediglich an die Wirkungen des Adrenalins auf den Krankheitsverlauf an. Irgendwie regelmäßige Veränderungen der Nebennieren bei den Sektionen Osteomalazischer wurden nicht beobachtet. Bossi hat zuerst Adrenalineinspritzungen vorgenommen und dadurch die Beschwerden gebessert, auch viele andere Forscher haben günstige Heilerfolge gesehen, die jedoch denen der Kastration nachstanden. Christofoletti hat 1911 46 mit Adrenalin behandelte Fälle von Osteomalazie zusammengestellt, von denen nur 11 der puerperalen Form angehörten, mit 24% Heilungen, 35% Besserung, 41% Nichtheilung. Eine spezifische Wirkung kann man daraus kaum ersehen. Auch hier scheint die Hauptbedeutung in der Besserung der subjektiven Beschwerden zu liegen.

Zirbeldrüse und Skelettsystem.

Bei der Zirbeldrüse begegnen wir ähnlichen Schwierigkeiten wie bei der Nebenniere, wenn wir einen eventuellen Einfluß derselben auf das Skelettsystem feststellen wollen. Merkwürdig bleibt auch hier, daß nur die pathologisch veränderte Drüse störend eingreift, während ein regulatorischer Einfluß des normalen Gewebes nicht ersichtlich ist. Wie bei der Nebenniere ist es auch hier vornehmlich die Geschlechtssphäre, die durch den pathologischen Zustand der Zirbel, meistens Tumorbildung, beeinflußt wird, und zwar soll es sich in dieser Kombination um eine Hypo-, vielleicht auch Dysfunktion der Drüse handeln, nicht um Hyperfunktion wie bei der Nebenniere. Bei diesen Zirbelstörungen tritt, fast ausschließlich bei männlichen Individuen, sexuelle Frühreife ein mit ungewöhnlicher Größe der Genitalien und starker Entwicklung der sekundären Geschlechtscharaktere. Das Krankheitsbild der Pubertas praecox und die dazugehörigen Skelettveränderungen sind also auch in diesem Falle lediglich der Ausdruck der gestörten Keimdrüsenfunktion. Sowohl die experimentellen Versuche als auch die klinischen Erfahrungen hinsichtlich des Zusammenhanges von Zirbel und Keimdrüse gestatten ein abschließendes Urteil zurzeit ebenfalls nicht.

Epithelkörperchen und Skelettsystem.

Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Epithelkörperchen auf das Skelettsystem sind meist mit recht erheblichen Schwierigkeiten verknüpft. Will man völlig einwandfreie Resultate haben, so kommt es auf sehr genaues Arbeiten an, um die winzigen Gebilde, die teilweise in der Schilddrüse eingebettet liegen, mit Sicherheit zu entfernen. Die weitere Schwierigkeit ist dann das unvermeidliche Auftreten von Tetanie, an dem die Tiere meist rasch zugrunde zu gehen pflegen. So sind auch verwertbare Untersuchungsergebnisse nicht in großer Zahl vorhanden.

Jovane und Vaglio konnten bei parathyreoidektomierten jungen Hunden, die 2 Monate nach dem Eingriff unter den Symptomen der Tetanie eingingen, keinerlei Veränderungen am Skelettsystem nachweisen.

Iselin fand bei jungen Ratten, wenn sie nicht an Kachexie eingingen, daß sie an Größe und Gewicht hinter den Kontrolltieren zurückblieben. Im Röntgenbilde fand sich Kleinheit des Skelettes bei sonst normalen Grenzen. Das Knochenmark zeigte erhebliche Veränderungen, lymphatisches Mark anstatt Fettmark. An den Epiphysenfugen war die Erschließung und der Umbau des Knorpels unvollständig. Zwischen den Marksprossen blieb Knorpelgrundsub-

stanz erhalten, und im Mark selbst fanden sich vereinzelte Knorpelinseln. Die Bilder erinnerten stark an die rachitischen Veränderungen.

Leopold und v. Reuß fanden das Skelett jugendlicher parathyreopriver Ratten kalkärmer als das der Kontrolltiere. Auf einen Kalkverlust bei Epithelkörpercheninsuffizienz deuten auch die Angaben von Schüller hin, daß die Knochen bei der chronischen Tetanie im Röntgenbilde eine eigentümliche Rarefizierung der Bälkchen und hochgradige Atrophie zeigen.

Auch das oft beobachtete gemeinsame Auftreten von Osteomalazie bzw. Rachitis und tetanischen Symptomen trugen ebenfalls dazu bei, bei diesen Erkrankungen die Aufmerksamkeit auf die Epithelkörperchen zu lenken. So ist die Osteomalazie häufig in Ländern, in denen die Tetanie vorkommt und umgekehrt. In Frankreich z. B. ist die Osteomalazie und ebenso die Tetanie selten (Biedl). Latzko, Müller, Kahler und J. Bauer beobachteten Tetanie und Osteomalazie zu wiederholten Malen am selben Individuum. Curschmann hat 1908 bei einem 18jährigen Mädchen das Auftreten von subakuter Tetanie und Rachitis tarda gesehen. Schüller fand bei fünf Fällen von Rachitis tarda neben ausgesprochenem Chvostekschen Phänomen Zurückbleiben im Wachstum, verzögerte Ossifikation und Dentition und hochgradige Knochenatrophie. Letztere fand sich auch in einem untersuchten Fall chronisch rezidivierender Form der Tetanie, ferner bei drei jugendlichen Fällen von Arbeitertetanie. Nach Bittorf, Hochstetter fanden sich bei Adoleszenten im Alter von 15—18 Jahren neben Gelenkschmerzen, Auftreibungen der Epiphysenscheiben und Gehstörungen, typische Tetaniesymptome. Sauer hat unter 11 Fällen von Spätrachitis 3 mal Tetanie nachweisen können. Edelmann, Schiff, Schlesinger, Wenkebach fanden anläßlich des Auftretens der Hungerosteomalazie die Tetanie bei älteren Personen ziemlich häufig, und Szenes, Fromme u. a. legten dann den Zusammenhang zwischen Spätrachitis und Osteomalazie dar. Schließlich hat Lebsche jüngst bei einem Drittel seiner postoperativen Tetaniefälle rachitische Zeichen nachweisen können und an die alte Schlesingersche Trias: Struma, calciprive Osteopathie und Tetanie erinnert.

So viel also zur Verdeutlichung des Vorkommens tetanischer Zeichen bei calcipriven Osteopathien (Rachitis, Osteomalazie). Ich habe dies hier angeführt, um einleitend auf die Beziehungen dieser untereinander naheverwandten calcipriven Osteopathien zu den tetanischen Erscheinungen entsprechend hinzuweisen. Letztere haben zum erstenmal bei diesen Knochensystemerkrankungen die Aufmerksamkeit auf die Epithelkörperchen gelenkt. Dieselbe wurde aber erst von Erdheim vertieft und gründlich studiert.

Erdheim, dessen besonders interessante Versuchsergebnisse an

Rattenzähnen nach Epithelkörperchen-Verlust hier nur kurz erwähnt seien, stellte ebenfalls experimentelle Untersuchungen am wachsenden Skelett von Ratten bei Fehlen der Epithelkörperchen an. Als wesentlichen Effekt gibt er das Kalklosbleiben oder die verspätete und unvollständige Verkalkung des im Rahmen des physiologischen Knochenumbaues neuhinzugekommenen Knochengewebes an. Nach Erdheim stimmen die gefundenen Bilder mit jenen überein, die Pommer als charakteristisch für Rachitis und Osteomalazie auffand. Hohlbaum und Korenchevsky bestätigten bei gleicher Versuchsordnung die Dentinveränderung der Zähne, konnten aber am Skelett auch bei verhältnismäßig langer Versuchsdauer keine Kalkverarmung nachweisen. Abgesehen von der somit bestehenden Unklarheit bezüglich des Einflusses des Epithelkörperchenausfalles auf den Zustand des wachsenden Skelettes kann M. B. Schmidt die von Erdheim beschriebene Veränderung desselben nicht der Rachitis zuzählen, da nach seiner Ansicht rachitische Knorpelveränderungen dabei vollständig fehlen.

Bei Ratten mit spontaner Rachitis fand Erdheim ausnahmslos eine wägbare Vergrößerung der Epithelkörperchen, deren Grad von Schwere und Dauer der Krankheit abhängig war; Er will jedoch in dieser Hypertrophie nicht die Ursache der Rachitis sehen, sondern ihre Folge, welche dadurch bedingt ist, daß bei Rachitis ein erhöhtes Bedürfnis nach funktionierendem Epithelkörperchengewebe besteht, welches von den normalen kleinen Organen nicht gedeckt wird. Nach Erdheim folgt die Epithelkörperchenvergrößerung auch zeitlich dem Beginn der Kalkstoffwechselstörung, nimmt während ihres Bestandes ständig zu, und mit der Heilung der Rachitis geht auch der Rückgang der Epithelkörperchenvergrößerung einher. Das Epithelkörperchen liefere das die Knochenverkalkung bedingende Sekret, das bei den in Rede stehenden Knochenerkrankungen in pathologischer Weise verbraucht werde. Auch bei menschlicher Rachitis läßt sich an den Epithelkörperchen häufig Vergrößerung nachweisen, sie ist allerdings nicht immer so bedeutend, daß sie ohne weiteres ins Auge fällt — Ritter fand sie bis zum 4—5 fachen des Normalen — bei sorgfältigen Messungen indessen ist sie häufig feststellbar. Erdheim, Ritter, Pappenheimer und Minor und Hartwich haben sich besonders mit der Frage beschäftigt; wie Hartwich ganz treffend angibt, handelt es sich gegenüber den Epithelkörperchen gleichaltriger nichtrachitischer Kinder meist um Unterschiede von Bruchteilen eines Millimeters. Zwischen den genannten Forschern bestehen Meinungsverschiedenheiten darüber, ob diese Hypertrophie auf Vermehrung oder bloßer Vergrößerung der Zellen beruht, und an welche Zellart des Organs sie gebunden und ob eine Vermehrung des Bindegewebes beteiligt ist, Ritter fand bei rachitischen Kindern ein Über-

wiegen der dunklen Zellen mit dichtem Protoplasma, Hartwich und Pappenheimer und Minor nicht. Jedenfalls ist die Frage der Hyperplasie oder Neubildung keinesfalls geklärt, da das histologische Bild einer Drüse mit einem oder mehreren Adenomen so große Ähnlichkeit mit einem oder mehreren hyperplastischen Proliferationsherden zeigen kann, daß eine Differentialdiagnose unmöglich wird. Es sind noch weitere systematische Untersuchungen erforderlich, um ein sicheres Urteil zu ermöglichen, ob die genannten Veränderungen der Epithelkörperchen etwas Konstantes und Wesentliches bei rachitischen Kindern im Vergleich mit nichtrachitischen sind.

Eine offene Frage bleibt es noch, wie groß und welcher Art die Rolle der Epithelkörperchen ist, ob die Nahrungsveränderung und der Mangel an ultravioletten Strahlen an ihnen angreift und erst durch sie auf das Skelettgewebe wirkt.

Abgesehen davon, daß, wie schon oben erwähnt, bei der Osteomalazie öfter Tetanie vorkommt, ist dem Verhalten der Epithelkörperchen bei Osteomalazie mit Rücksicht auf ihre Beziehung zum Kalkstoffwechsel dieselbe Bedeutung zuteil geworden, wie bei Rachitis. Es offenbart sich dabei derselbe Gegensatz, wie bei der letzteren. Nach der mangelhaften Kalkablagerung im Gewebe und der Tetanie müßte man auf eine Insuffizienz der Epithelkörperchen schließen und doch hat die anatomische Untersuchung gewöhnlich eine Vergrößerung derselben aufgedeckt. Erdheim, von dem die ersten Untersuchungen darüber ausgehen, fand in 5 von 6 Fällen die Epithelkörperchen hyperplastisch, teils nur mikroskopisch in Form multipler junger Zellwucherungen, teils unter gleichzeitiger (1 mal sehr starker) Größenzunahme eines oder mehrerer derselben, in einem Falle normale Verhältnisse. Im wesentlichen gleiche Ergebnisse hatten andere Untersucher (Schmorl, Strada, Maresch, Strauch u. a.) die einzelnen Epithelkörperchen boten mehrmals direkt das Bild von Geschwülsten adenomatöser Natur. Die Deutung der Befunde, welche Erdheim gegeben hat und welche sich mit der auf die Rachitis bezüglichen deckt, ist bisher auch für die Osteomalazie allgemein angenommen worden.

Erdheims grundlegenden Experimente an Ratten haben ebenfalls wie die Obduktionsbefunde von Epithelkörperchenvergrößerungen bei Knochenerkrankungen eindeutig erwiesen, daß die Epithelkörperchen eine Beziehung zum Kalkstoffwechsel haben. Ganz unabhängig von dem Versuche Erdheims haben Mc. Callum und Vögtlin die Wechselbeziehungen zwischen Epithelkörperchen und Kalkstoffwechsel studiert und haben gefunden, daß Exstirpation der Epithelkörperchen eine erhöhte Calciumausscheidung und somit verminderten Kalkgehalt des Organismus bewirkt.

Experimentelle Untersuchungen zeigen ferner, daß die Funk-

tion der Epithelkörperchen die Knochenbildung beeinflußt. Canal fand, daß die völlige Entfernung der Epithelkörperchen eine Verspätung der Heilung von Frakturen im Vergleich zu denen bei den Kontrolltieren bewirkt. Diese Verzögerung der Heilung ist hauptsächlich auf eine längere Dauer des knorpligen Kallusstadiums und auf eine bedeutend langsamere Entwicklung der Knochentrabekeln zurückzuführen. Das Auftreten der tetanischen Krämpfe konnte die Frakturheilung nicht verzögert haben; denn partielle Entfernung der Epithelkörperchen hatte auch Tetanie zur Folge, aber die Frakturen heilten in völlig normaler Weise.

Horrel und Morell fanden, daß der hemmende Einfluß der Nebenschilddrüseninsuffizienz auf die Frakturheilung nur bei jugendlichen Tieren deutlich in die Erscheinung trat, bei erwachsenen Tieren dagegen nicht. Ein etwaiger Einfluß der Schilddrüse konnte sicher ausgeschlossen werden, da die Schilddrüse bei Katzen völlig entfernt werden konnte, ohne daß die Frakturheilung beeinflußt wurde, wenn nur die äußeren Epithelkörperchen zurückbleiben.

Erdheim konnte bei spontaner und auch bei künstlich erzeugter Knochenfraktur nach Epithelkörperchenexstirpation bei Ratten die Bildung eines auffallend kalkarmen „typisch-rachitischen" Kallus beobachten. Und umgekehrt fand Hueper, daß die wiederholte Injektion von Epithelkörperchenextrakt bei Katzen mit Frakturen die Bildung und Verkalkung des Osteoids augenscheinlich förderte. Das ist noch nicht bestätigt worden.

Es ist gerade bei diesen Versuchen besonders zu berücksichtigen, daß nach derartigen Drüsenexstirpationen auftretende Kachexie auch ihrerseits dann einen Einfluß auf die Knochenregeneration ausüben könnte (Thompson und Swarts). In neuester Zeit hat Dieterich ähnliche Experimente angestellt und gefunden, daß die Regeneration des Knochengewebes in parathyreoprivem Zustand unter für den Organismus denkbar ungünstigen Bedingungen stattfindet. Die durch die gleichzeitig auftretende Kachexia parathyreopriva bedingte Herabsetzung der Entwicklungsenergie zeigte sich in einer Verzögerung der Kallusbildung. Die Regeneration des Gewebes erfolgte viel langsamer als unter normalen Bedingungen und der Kallus war kalkarm.

Hyperfunktion der Epithelkörperchen.

Eine besondere Bedeutung spielen die Epithelkörperchen bei der Ostitis fibrosa generalisata (v. Recklinghausen). Bei der Recklinghausenschen Krankheit findet man einen stark erhöhten Blutkalkspiegel. Gleichzeitig findet sich eine erhöhte Ausscheidung von Kalksalzen im Harn. Die Krankheit wird in jedem Lebensalter beob-

achtet. Es besteht eine besonders starke Weichheit der Knochen. Knochenverbiegungen und Spontanfrakturen sind häufig. Infolge der Weichheit der Knochen kommt es zu Gang- und Bewegungsstörungen. Der Verlauf ist meistens ein schleichender und war bis vor einigen Jahren ein absolut tödlicher. Im Röntgenbilde sieht man Auftreibungen der Knochen, die mit multiplen, verschieden großen Cysten durchsetzt sind. Die Knochen bieten ein aufgelockertes, wenig kontrastreiches schwammiges Aussehen. Am pathologisch-anatomischen Präparat läßt sich der weiche Knochen mit dem Messer schneiden. Histologisch sieht man, daß die Knochenatrophie nicht durch Osteoidgewebe, sondern durch fibröses Gewebe bedingt ist. Besonders charakteristisch sind braune Tumoren im Knochen, die wahrscheinlich aus Blutungen entstanden sind und Granulationsgeschwülste darstellen. Derartige Geschwülste können cystisch erweichen und auch teilweise verknöchern.

Schon seit Jahren nahm man bei dieser Krankheit Veränderungen der Epithelkörperchen als häufigen „Zufallsbefund" bei den Obduktionen wahr. Nach der Statistik von Hoffheinz fanden sich unter 45 Fällen von Epithelkörperchenvergrößerungen 27 mal Skeletterkrankungen. Hiervon 17 mal bei Ostitis fibrosa generalisata, 8 mal bei Osteomalazie und 2 mal bei Rachitis. Es waren also mehr als die Hälfte aller Fälle von Epithelkörperchenvergrößerungen sicher mit Knochenerkrankungen kombiniert, und zwar mit Ostitis fibrosa generalisata doppelt so häufig wie mit Osteomalazie.

Die bereits oben angeführte, von Erdheim lediglich für die Osteomalazie und Rachitis aufgestellte Theorie von der Arbeitshypertrophie der Epithelkörperchen, wurde von den späteren Autoren auch auf die Ostitis fibrosa generalisata ausgedehnt. Erst Schlagenhaufer (1915) und später Maresch und Westhues (1922) machten entgegen dieser Auffassung, daß die pathologischen Veränderungen der Epithelkörperchen sekundärer Natur seien, den Vorschlag, in Fällen schwerster Ostitis fibrosa generalisata bei Vorhandensein eines Epithelkörperchentumors diesen zu entfernen. Wie richtig dieser Vorschlag war, bewies die von Mandl 1925 erstmals ausgeführte Entfernung in einem Falle schwerster Ostitis fibrosa generalisata.

In Vermutung des engen Zusammenhanges schwerer progredienter Ostitis fibrosa generalisata mit der Epithelkörperchenfunktion wurden von Mandl zunächst die verschiedensten therapeutischen Versuche unternommen. Zunächst wurde bei dem Kranken eine Parathyreoidintablettenkurbehandlung eingeleitet. Diese führte ebenso zu keinem Erfolg wie die Implantation von 4 gesunden Epithelkörperchen. Daher wurde unter der Annahme, daß vielleicht ein zufällig vorhandener Epithelkörperchentumor im Sinne einer

Dysfunktion wirke, nach einem solchen gesucht, derselbe von Mandl an Stelle des linken unteren Epithelkörperchens gefunden und exstirpiert. Die Exstirpation des Tumors brachte durchschlagenden Erfolg. Die stark erhöhten Kalkwerte im Serum und Urin sanken rapid herab, das Allgemeinbefinden besserte sich mehr und mehr. Bereits nach 6 Wochen zeigte sich röntgenologisch im Skelett eine deutliche Zunahme des Kalkgehaltes und es trat schließlich völlige Heilung ein.

Diese Feststellung ließ Mandl zu dem Schluß kommen, daß es sich bei den Epithelkörperchenvergrößerungen bei der Ostitis fibrosa generalisata nicht um eine Arbeitshypertrophie handeln kann; denn sonst wäre doch durch die Entfernung des veränderten Epithelkörperchens ein nur größerer Schaden angerichtet worden. Die Epithelkörperchen-Veränderung mußte also das Primäre sein. Das bewiesen auch die in der Folgezeit mit gutem Erfolge durchgeführten Operationen von Gold, Du Bois, Barr, Snapper, Aub, Eggers, Wichmann u. a.

Tatsächlich handelt es sich bei der Ostitis fibrosa generalisata um eine Funktionsstörung der Epithelkörperchen im Sinne der Hyperfunktion. Schon F. J. Lang hat 1925 durch Stoffwechsel- und blutchemische Untersuchungen gehäufte Beweise für die Überfunktion der Epithelkörperchen bei dieser Krankheit erbracht. Bei der Ostitis fibrosa generalisata wird Kalk im Stuhl und durch den Harn in großer Menge ausgeschieden; außerdem besteht häufig Hypercalcämie. Nach Entfernung der Epithelkörperchenvergrößerungen treten wieder normale Verhältnisse ein. Die Beobachtungen, daß es nach Darreichung von Epithelkörperchenextrakt zu einer Hypercalcämie kommt, sprechen im selben Sinne. Weiter spricht dafür nicht nur der Umstand, daß zwei amerikanische Autoren bei dieser Krankheit ganz normale Epithelkörperchen entfernt haben und denselben Operationserfolg aufwiesen, als wenn Epithelkörperchentumoren entfernt worden wäre, sondern bewiesen wurde die Tatsache erst kürzlich durch die bemerkenswerten Experimente von Jaffé und seinen Mitarbeitern und Hoff. Diese konnten nämlich — in Umkehrung der Operation — durch monatelange Einverleibung von Parathormon bei Tieren ein Krankheitsbild erzeugen, welches vollkommen der Ostitis fibrosa generalisata entspricht. Es ist somit mit der Sicherheit des Experimentes nachgewiesen worden, daß die Ostitis fibrosa generalisata auf einer Hyperparathyreoidose beruht.

Zusammenfassung über die Beziehungen zwischen Epithelkörperchen und Skelettsystem.

Während die vorher erwähnten Drüsen mit innerer Sekretion vor allem auf das Knochenwachstum einen Einfluß haben, scheint der Einfluß der Epithelkörperchenfunktion sich in der Hauptsache auf die Beschaffenheit des Knochengewebes auszuwirken. Es ist der Beweis erbracht, daß die Epithelkörperchen in Beziehung zum Kalkstoffwechsel stehen. Besonders deutlich läßt sich dies an künstlichen Frakturen demonstrieren, die bei Epithelkörperchen exstirpierten Tieren gesetzt wurden. Es kommt zu einer fehlerhaften Kallusbildung, der Kallus ist kalkarm und bietet insofern Ähnlichkeit mit jenem, der uns von der Rachitis her bekannt ist. Die Insuffizienz der Epithelkörperchen würde also den Kalkmangel der Knochen veranlassen. Hieraus und aus dem häufigen gemeinsamen Auftreten von Tetanie mit Rachitis und Osteomalazie hat man auf einen ursächlichen Zusammenhang dieser Erkrankungen mit den Epithelkörperchen geschlossen. Ganz abgesehen davon, daß die bei den Exstirpationsversuchen erzielten Knochenveränderungen absolut nicht eindeutig sind, konnte der rachitische Charakter der von Erdheim erzielten Skelettveränderungen von anderen Autoren nicht bestätigt werden. Da andrerseits die bei der Rachitis und Osteomalazie oft beobachtete Vergrößerung der Epithelkörperchen schlecht mit einer Hypofunktion dieses Organes in Einklang zu bringen ist, würde, bei wirklich eindeutigen Knochenbefunden, die hier beobachtete Parathyreoidvergrößerung vielleicht logischerweise als ein kompensatorischer Vorgang zu deuten sein. Diese Theorie von der Arbeitshypertrophie der Epithelkörperchen ist später auch auf die Ostitis fibrosa generalisata ausgedehnt worden, bis es 1925 Mandl gelang, den ursächlichen Zusammenhang zwischen Epithelkörperchenfunktion und Ostitis fibrosa generalisata festzustellen und nachzuweisen, daß es die Hyperfunktion der Epithelkörperchen ist, die dieses Krankheitsbild erzeugt. Nach Entfernung der Epithelkörperchenvergrößerung sanken die stark erhöhten Kalkwerte im Serum und Urin schnell herab, das Allgemeinbefinden besserte sich mehr und mehr, das Skelett zeigte bereits nach einigen Wochen eine deutliche Zunahme des Kalkgehaltes und schließlich trat völlige Heilung ein. Bewiesen wurde die Hyperfunktion der Epithelkörperchen bei dieser Erkrankung weiterhin durch den Umstand, daß auch die Entfernung ganz normaler Epithelkörperchen bei dieser Erkrankung Heilung bringt und durch die Beobachtung, daß sich durch Darreichung von Epithelkörperchenextrakt bei Tieren Veränderungen erzeugen lassen, die denen bei der Ostitis fibrosa generalisata entsprechen. Es ist also erwiesen, daß die Epithelkörperchen in einer engen Bezie-

hung zum Kalkstoffwechsel des Knochens stehen. Nur das bleibt noch festzustellen, worin diese Rolle besteht.

Zusammenfassung über die Beziehungen der innersekretorischen Drüsen zum Skelettsystem.

Die Einflüsse endokriner Drüsen auf das Skelettsystem, welche wir als sichergestellt annehmen dürfen und welche auch experimentell erwiesen sind, bestehen in Verzögerung oder Beschleunigung des Längenwachstums, in der Regelung des Gleichgewichts zwischen Apposition und Resorption, in der Einwirkung auf den Kalkstoffwechsel und der Begünstigung der Frakturheilung. Schilddrüse, Hypophyse, Keimdrüse und Epithelkörperchen spielen dabei die Hauptrolle. Die Schilddrüse reguliert das Tempo und Maß der Knorpelwucherung. Beim Mangel an Schilddrüse, der uns vor allem beim Myxödem entgegentritt, kommt es zu einer mehr oder weniger ausgesprochenen Hemmung des Knochenwachstums besonders in den langen Röhrenknochen, zu einer Verzögerung im Auftreten der Knochenkerne und im Epiphysenschluß, während bei der Hyperthyreose eine ganz geringe Förderung des Wachstums und der Ossifikation nur angenommen werden kann. Bewiesen ist also nur die Hemmung des Wachstums bei Unterfunktion der Schilddrüse. Die Hypophyse ist ebenfalls als ein Regulator des Längenwachstums anzusehen und zwar finden wir bei ihr sowohl einen Einfluß auf die Hemmung als auch auf die Steigerung des Längenwachstums. Bei dem Hyperpituarismus kommt es zur Hemmung des Knochenwachstums und zu verspätetem Auftreten der Knochenkerne und Verzögerung im Epiphysenschluß, kurz, zum hypophysären Zwergwuchs, während es beim Hyperpituarismus zur Steigerung des Längenwachstums kommt. Es kommt beim Kinde zum Riesenwuchs und nach dem Epiphysenschluß zur Akromegalie. Bei der Akromegalie wird besonders das periostale Wachstum, das noch längere Wachstumstendenzen zu haben scheint als das endochondrale, angeregt. Die Keimdrüsen enthalten ein die Verknöcherung und den Verschluß der Epiphysenfugen anregendes Hormon. Sie stellen die Antagonisten der Schilddrüse und der Hypophyse dar. Die geschlechtliche Vollreife hemmt die osteogenetische Funktion der Wachstumszonen, geschlechtliche Halbreife dagegen regt sie an und unterhält ihre Fortdauer. Daher finden wir beim eunuchoiden Hochwuchs die Persistenz der Fugen und die zugehörige Fortdauer des Längenwachstums über das gewöhnliche Alter hinaus, während bei der Pubertas praecox ein vorzeitiger Epiphysenschluß, ein daraus resultierender Kleinwuchs und ein verfrühtes Auftreten der Knochenkerne vorhanden ist. Vielleicht spielt hier der Thymus eine Rolle,

aber über seine Beziehungen zum Skelettsystem wissen wir noch zu wenig. Die Nebenniere und die Zirbeldrüse beeinflussen nur indirekt, und zwar durch Funktionsstörung der Keimdrüsen, das Skelettsystem. Während die vorher erwähnten Drüsen mit innerer Sekretion vor allem das Knochenwachstum regeln, scheint der Einfluß der Epithelkörperchen sich in der Hauptsache auf die Beschaffenheit des Knochengewebes auszuwirken. Es ist der Beweis erbracht, daß die Epithelkörperchen in Beziehung zum Kalkstoffwechsel stehen. Worin aber die Rolle der Epithelkörperchen genau besteht, ist unklar. Bekannt ist lediglich die Tatsache, daß der Hyperparathyreoidismus zur Ostitis fibrosa generalisata führt.

Bezüglich des Einflusses der innersekretorischen Drüsen auf die Kallusbildung wissen wir, daß Wegfall des Thymus, der Parathyreoidea und der Thyreoidea im allgemeinen eine Verzögerung der Kallusbildung zur Folge haben; am ausgesprochendsten wohl der Thymus, dessen Entfernung direkt zu Pseudarthrosen führte. Unterscheidung direkter und indirekter Wirkungen infolge der Kachexie ist sehr schwer. Vermehrte Zufuhr von Drüsensubstanzen kann wohl Beschleunigungen der Kallusbildung zur Folge haben, doch sind diese Wirkungen offenbar gering und nicht immer sicher vorhanden.

Bei den primär-ossären Gelenkveränderungen stehen die Schilddrüse und der Keimdrüsenhypophysenkomplex als die auslösenden endokrinen Faktoren im Vordergrunde. Die Hüftgelenke von Jugendlichen sind hier fast ausschließlich die Erfolgsorgane. Anscheinend kommt es dabei, bei erhaltener Epiphysenfuge zu den Knochenstörungen im Bereiche der gesamten Epiphyse und damit zum Bilde des Perthes, während es bei Individuen in der Pubertät oder direkt jenseits derselben, also nach Schwund der Epiphysenfugen, zu subchondralen, lokalisierten Knochenveränderungen vom Charakter der Osteochondritis dissecans kommt. Ganz anders geartet sind die primär an den Weichteilen lokalisierten endokrinen Gelenkstörungen. Befallen ist hier vor allem das mittlere Lebensalter. Die auslösenden, innersekretorischen Organe sind auch hier wieder im wesentlichen die Schilddrüse und die Keimdrüsen, und zwar von letzteren eigentlich ausschließlich die weiblichen. Auch hier sind Kombinationen der genannten Drüsensysteme häufig gerade ätiologisch wichtig. Es handelt sich meist um polyartikuläre Erkrankungen besonders an den Hand- bzw. Fingergelenken, bei denen geringen objektiven Veränderungen starke subjektive Beschwerden gegenüberstehen. Primär handelt es sich zunächst um Schwellungen, Ödeme und Verdickungen der umgebenden Weichteile. Diese Gelenkveränderungen sind aber keineswegs typisch für die betreffenden endokrinen Störungen. Die endokrine Störung stellt hier nur eine

Teilkomponente dar, die eine Disposition schafft, so daß andere noch hinzukommende Momente, hauptsächlich mechanische Kräfte, konstitutionelle Momente, hereditäre Verhältnisse etc. sich auswirken können und nun zu den genannten Gelenkveränderungen führen.

Bezüglich des Verhältnisses der innersekretorischen Drüsen zur Rachitis und Osteomalazie kann gesagt werden, daß, seitdem Fehling durch die Ovariotomie die Osteomalazie der Schwangeren heilte, die innersekretorische Natur dieser Erkrankung und der Rachitis immer mehr in den Vordergrund gestellt wurde. In späterer Zeit sind dann Funktionsstörungen fast aller Drüsen mit innerer Sekretion für die Entstehung dieser Erkrankungen verantwortlich gemacht worden, zumal sich bei ihnen Veränderungen im Bereiche der einzelnen Hormondrüsen zeigten. Bei aller Kritik und Skepsis liegen deutliche positive Resultate in dieser Hinsicht vor, welche von namhafter Seite bestätigt sind. Die schon erwähnte Fehlingsche Entdeckung hat hierbei den Ovarien eine besondere Bedeutung zugewiesen. Es wäre aber verkehrt, nun die Osteomalazie einseitig als Folge einer Hyperfunktion der Eierstöcke aufzufassen. Dagegen spricht schon die bereits hervorgehobene Tatsache, daß es eine große Zahl nicht puerperaler Fälle gibt, bei denen die verschiedensten anderen Drüsen Veränderungen ihrer Funktion erkennen lassen. Auch ist eine entsprechende Beziehung der Keimdrüsen weder beim männlichen noch beim weiblichen Geschlecht zur Rachitis, der Osteomalazie der Kinder, erwiesen. Ebenso einseitig wäre es, die Rachitis und die Osteomalazie allein auf die Schilddrüse, den Thymus oder die Nebennieren zu beziehen. Zu verstehen wäre am ersten der Gedanke, daß die Epithelkörperchen eine wichtige ursächliche Rolle spielen und ihre Insuffizienz den Kalkmangel der Knochen veranlaßt, zumal diese Krankheiten häufig mit Tetanie kombiniert sind und außerdem die Beziehungen zwischen Epithelkörperchen und Kalkstoffwechsel bewiesen sind. Aber wie erwähnt, weist die Hypertrophie der Epithelkörperchen bei der Osteomalazie und Rachitis auf gesteigerte Leistung hin und nicht auf Insuffizienz. — Es scheinen demnach Störungen im Synergismus des inneren Sekretionsapparates, welcher regulierend auf den Stoffwechselhaushalt des Organismus wirkt, die Hauptrolle in der Pathogenese der Rachitis bzw. Osteomalazie zu spielen. Ob überhaupt und in wieweit ein diesen gemeinsam übergeordnetes Prinzip als ätiologisch bedeutsamer Faktor in Frage zu ziehen ist, entzieht sich unserer gegenwärtigen Erkenntnis.

Literaturangaben:

Adler, Über die Beziehungen des Thymus zur Schilddrüse und zum Wachstum. M. m. W. 1917, S. 1059.
van Allen, zit. nach Gudernatsch.
Amel, zit. nach W. Müller, Die normale und pathologische Physiologie des Knochens.
Aschheim und Zondek, zit. nach Hermstein, Schwangerschaftsstörungen im Rahmen der endokrinen Störungen. Handb. der inneren Sekretion v. Hirsch.
Aschner, Demonstration hypophysektomierter Hunde. Wien. klin. Wochenschr. Dez. 1910.
— Funktion der Hypophyse. Pflügers Arch. Bd. 146. 1912.
Aschoff, Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. D. m. W. 1899, Nr. 33.
— Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 7. Aufl. Jena 1928.
Aßmann, Klinische Einteilung der chronischen Gelenkkrankheiten. Fortschr. Röntgenstr. 33, 901 (1925).
Aub, zit. nach Mandl.
Bab, Die Behandlung der Osteomalazie mit Hypophysenextrakt. M. Med. W. 1912, Nr. 10.
Bailey, zit. nach Rößle, Wachstum und Altern.
Barr, zit. nach Goldblatt.
Basch, Über die Thymusdrüse. D. Med. W. 1913, 30.
— Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. 1913, 12, S. 180.
Bauer, J., Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten.
Bayon, Erneute Versuche über den Einfluß des Schilddrüsenverlustes und der Schilddrüsenfütterung auf die Heilung von Knochenbrüchen. Diss. Würzburg, 1903.
Benda, Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der menschl. Hypophysis cerebralis. Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 52.
Bernucci, zit. nach Bayon.
Biedl, Innere Sekretion. Urban-Schwarzenberg. 1922.
Bircher, E., Entwicklung und Bau des Kretinenskelettes. Fortschr. Röntgenstr. Ergänzungsbd. 21, 1909.
— zit. nach Gudernatsch.
Bircher, H., Die gestörte Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Ergebn. d. allgem. Pathol. u. d. pathol. Anat. Lubarsch-Ostertag. Bd. 8. 1902.

Bircher, Zur Wirkung der Thyreoidintabletten auf das normale Körperwachstum. Arch. f. klin. Chir. 91, 554.
— zit. nach Novak.
Bittorf, Endemisches Auftreten von Spätrachitis. Berl. klin. Wschr. 1919, 652.
— zit. nach Rößle, Wachstum und Altern.
Bodansky, Blair und Jaffé, zit. nach Goldblatt.
du Bois, zit. nach Mandl.
Bonin, zit. nach W. Müller, Die normale und pathologische Physiologie der Gelenke.
Bossi, Nebennieren und die Osteomalazie. Arch. f. Gynäkol. 1907, 83, S. 505.
Brandes, Nachuntersuchungen und weitere Beobachtungen zum Krankheitsbilde der Osteochondritis deformans coxae juvenilis. D. Z. Chir. 155, 1920, S. 216.
Bourneville, zit. nach Rößle, Wachstum und Altern.
Bremer, zit. nach Gudernatsch.
Breus und Kolisko, Die pathologischen Beckenformen. Deuticke, Leipzig-Wien, 1900.
Brissaud, E. Vorrede zu Launois et Roy, Sur les géants. Paris, 1904.
Brissaud et Meige, Gigantisme et acromegalie. Journ. d. méd. et de chir. pratiques. 1895.
Brugsch, zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.
Canal, zit. nach W. Müller.
Castaldi, zit. nach Gudernatsch.
Cecil, Russel, Archer, Arthritis der Menopause. Ref. Z. org. Chir. 31, 777.
Chapellier, zit. nach Bayon.
Christofoletti, zit. nach Hermstein, Schwangerschaftsstörungen im Rahmen der endokrinen Störungen. Handb. der inneren Sekretion v. Hirsch.
Claude und Rouillard, zit. nach Goldblatt.
Cook, zit. nach Linser.
Cramer, Münch. med. Wschr. 1911, 405.
— Münch. med. Wschr., 1909, 758.
Curschmann, H., Über Rachitis tarda. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 14, 341 (1905).
Cushing, zit. nach Goldblatt.
Demel, Beobachtung über die Folgen der Hyperthymisation. Mitt. Grenz. 34, 437, 1922.
Deusch, Die Hyperthyreosen. Handb. d. inneren Sekretion v. Hirsch.
Deutsch, zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.

Dieterich, Arch. f. klin. Chir. 136.
Dieterle, Th., Die Athyreosis. Virch. Arch. Bd. 184, 1906.
— Über endemischen Kretinismus und dessen Zusammenhang mit anderen Formen von Entwicklungsstörungen. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 64, 1906.
Dor, Maisonnave et Meurids, zit. nach W. Müller.
Dorner, Münch. med. Wschr. 1921, Nr. 9, 287.
Edelmann, Über vermehrtes Auftreten von Osteomalazie und einem osteomalazieähnlichen Symptomenkomplex. Wien. klin. W. 1919. Nr. 4.
Eggers, zit. nach Mandl.
v. Eiselsberg, Wachstumsstörungen bei Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsenoperation. Arch. f. klin. Chir. 49. 1895.
Eppinger, Die Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion. Lehrb. d. inn. Med. von Bergmann, Dörr u. a.
Erdheim, Über Schilddrüsenaplasie. Zieglers Beitr. Bd. 35, 1904.
— Über Epithelkörperchenbefunde bei Osteomalazie. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. III. 96, 311 (1907).
Erdheim, Über den Kalkgehalt des wachsenden Knochens und des Kallus nach der Epithelkörperchenexstirpation. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1911, 7.
— Nannosomia pituitaria. Zieglers Beitr. Bd. 62. 1916.
— Rachitis und Epithelkörperchen. Wien, 1914. Ref. Zbl. Path. 30, 394 (1919).
Erkes, Zur Ätiologie der Perthesschen Osteochondritis. Chir. Kongr. 1921. Zbl. Chir. 1921, Nr. 21, 775.
Evans, zit. nach Rößle, Wachstum und Altern.
Evans und Long, zit. nach Gudernatsch.
Everke, zit. nach Hermstein, Schwangerschaftsstörungen im Rahmen der endokrinen Störungen. Handb. d. inneren Sekretion v. Hirsch.
Falta, die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913.
Fehling, Über Wesen und Behandlung der puerperalen Osteomalazie. Arch. Gynäk. 39, 171 (1891).
Ferreira di Mira, zit. nach Gudernatsch.
Fischer, B., Die Beziehungen des Hypophysentumors zu Akromegalie und Fettsucht. Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 5. 1910.
Fischer, H., Beziehungen der inneren Sekretion zur Genese einiger im Röntgenbilde praktisch wichtiger Skelettvarietäten. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1922.
Fischl, Beiträge zur Frage der Bedeutung des Thymus. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 1905.
Fränkel und Franqué, zit. nach Hermstein, Schwangerschaftsstörungen im Rahmen endokriner Störungen. Handb. d. in-

neren Sekretion v. Hirsch.
Franz, zit. nach Zondek.
Friedleben, Die Physiologie der Thymusdrüse. Frankfurt 1858. — Jahrb. d. Kinderheilk. Bd. 3, 1860.
Fromme, Die Spätrachitis, die spätrachitische Genese sämtlicher Wachstumsdeformitäten und der Kriegsosteomalazie. Ergeb. d. Chir. u. Orth. 1922. Bd. 15.
Gegenbaur, zit. nach Eggenberger, Kropf und Kretinismus. Handb. der inneren Sekretion v. Hirsch.
Ghika, zit. nach Gudernatsch.
Gläßner, Die Beeinflussung der Regeneration von Knochenverletzungen durch die Thymusdrüse. Berl. klin. Wo. 1918, Nr. 47, S. 1127.
Goetzky und Weihe, Über die Bedeutung der Epiphysenschatten bei Myxödem. Z. Kind. 1914.
Gold, E., Über die Bedeutung der Epithelkörperchenvergrößerung. Ostitis fibrosa generalisata. Recklinghausen. Mitt. Grenzgeb. 41, 63 (1928).
Goldblatt, Die neuere Richtung der experimentellen Rachitisforschung. Lubarsch-Ostertag 25, 1931.
Goodale, zit. nach Goldblatt.
Grundler-Nauwerck, zit. nach Wieland, Handb. d. inneren Sekretion v. Hirsch.
Gudernatsch, Entwicklung und Wachstum, Handbuch der inneren Sekretion v. Hirsch.
Guggisberg, zit. nach Hermstein, Schwangerschaftsstörungen im Rahmen der endokrinen Störungen. Handb. d. inneren Sekretion v. Hirsch.
Hagenbach, Experimentelle Studie über die Funktion der Schilddrüse und der Epithelkörperchen.
Hammet, F. S., Amer. I. Physiolog. 67, 69 (1926); 72, 505, 527 (1927).
Hanau, Über Knochenveränderungen in der Schwangerschaft und über die Bedeutung der puerperalen Osteophyte. F. d. Med. 1892. Nr. 7.
Harms, zit. nach Gudernatsch.
Hart, C., Funktion der Thymusdrüse. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 86, 1917.
Hartwich, Beiträge zur Rolle der Epithelkörperchen in der Pathologie. Virch. Arch. 236, 61 (1922).
Heidenkamp, zit. nach Falta.
Heller, E., Über den Ablauf der Ossifikation in kropfendemischen und kropffreien Gebieten. Bruns Beitr. z. klin. Chir. 94, 1914.

Heubner, Über einige Versuche der Anwendung des Schilddrüsensaftes bei Rachitis. Berl. klin. Wschr. 33, 700, 1896.
Heyer, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 4. S. 98.
Heyse, zit. nach Hermstein, Schwangerschaftsstörungen im Rahmen endokriner Störungen. Handb. d. inneren Sekretion v. Hirsch.
Hirsch, Handbuch der inneren Sekretion. Kabitzsch, Leipzig 1929.
Hochenegg, zit. nach Eppinger.
Hochstetter, Über gehäuftes Auftreten von Spätrachitis. Münch. med. Wschr. 66. 776, 1919.
Hoff, zit. nach Gudernatsch.
Hoffheinz, Virch. Arch. 256.
Hofmeister, Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Beitr. klin. Chir. 11, 441, 1894.
— Zur Frage nach den Folgezuständen der Schilddrüsenexstirpation. D. m. W. 22, 354, 1896.
— Über Störungen des Knochenwachstums bei Kretinismus. Fortschr. Röntgenstr. 1, 4, 1897.
Hohlbaum, Beiträge zur Kenntnis der Epithelkörperchenfunktionen. Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. 53.
Holmgren, Über den Einfluß der Basedowkrankheit und verwandter Zustände auf das Längenwachstum. In.-Diss. Stockholm, 1909. Leipzig, Metzger und Wittig 1909.
— Über das Längenwachstum bei Hyperthyreosis. Med. Klinik 1910, Nr. 24.
Hönnicke, Die Theorie der Osteomalazie. Berl. klin. W. 1904.
Horrel, zit. nach W. Müller, Die normale und pathologische Physiologie des Knochens.
Horsley, zit. nach Eppinger.
Hoskins, zit. nach Gudernatsch.
Hotz, G., Über endemische Struma, Kretinismus und ihre Prophylaxe. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 42.
Hueper, zit. nach Goldblatt.
Hutchinson, zit. nach Rößle, Wachstum und Altern.
Iselin, Wachstumshemmung infolge Parathyreoidektomie bei Ratten. D. Ztschr. f. Chir. 1908, 93, S. 494.
— Untersuchungen über die Folgen der operativen Entfernung der Epithelkörperchen bei jugendlichen Tieren und über die Leistungsfähigkeit der Epithelkörperchenverpflanzung bei bereits ausgebildeter Tetanie. Neur. Zbl. 30, 220, 1911.
Isovesco, zit. nach Gudernatsch.
Jaffé and A. Bodansky, Experimental fibrous osteodystrophie (Ostitis fibrosa) in hyperparathyreoid dogs. J. of exper. Med. 52, 669, 1930.

Jaksch und Ratky, Nachtrag zur Mitteilung: „Über eigenartige Knochenveränderungen im Verlaufe des Morbus Basedowii". Erg. Path. 13, 1. Fortschr. Röntgenstr. 15, 359, 1910.
Jones, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung mechanischen Druckes auf den Knochen. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. 66, S. 453.
Josefson, Die Pseudoepiphysen, ein Stigma der endokrinen Hemmung des Skelettwachstums. Fortschr. a. d. Gebiet d. Röntgenstr. 24, 1916.
— Die Klinik der hypophysären Störungen. Handbuch der inneren Sekretion v. Hirsch.
Jovane e Vaglio, zit. nach W. Müller.
Kahler, zit. nach Gudernatsch.
Kassowitz, Die Pathogenese und Ätiologie der Rachitis. D. Med. W. 1913, Nr. 5. S. 201.
Kermauner, Fehlen beider Keimdrüsen. Zieglers Beitr. Bd. 54. 1912.
— zit. nach Gudernatsch.
Klar, zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.
Klose, Thymusdrüse und Rachitis. Zbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1914, 25, S. 1.
Klose und Vogt, Klinik und Biologie der Thymusdrüse. Beitr. z. klin. Chirur. 69, H. 1.
Klotz, R., Zur Ätiologie der Rachitis auf Grund ihrer therapeutischen Beeinflussung durch Hypophysenmedikation. Münch. med. Wschr. 59, 1145, 1912.
Koch, W., Über die russisch-rumänische Kastratensekte der Skopzen. Veröffentl. a. d. Kriegs- und Konstitutionspathol. Bd. 2. 1921. H. 3. Jena, Fischer.
Kocher, A., zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.
Kocher, Th., Über Kropfexstirpation und ihre Folgen. (Cachexia strumipriva.) Arch. klin. Chir. 29.
Kocher und Trachewski, zit. nach Hirsch.
Köhler, A., Vollzählige proximale Metakarpalepiphysen (Fall von infantilem Myxödem). Münch. med. Wschr. 1912, S. 411.
Kon Jutaka, Hypophysenstudien. Ziegl. Beitr. Bd. 44, 1908.
Korenchevsky, zit. nach M. B. Schmidt.
Kostlivy, Ref. Z. org. Chir. 21, 1923.
Kußmaul, Würzb. Med. Zeitschr. 1862.
Lande, zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.
Lang, Über die genetischen Beziehungen zwischen Osteomalazie, Rachitis und Ostitis fibrosa. Virch. Arch. 257, 1925.
Langer, K., Wachstum des menschl. Skelettes mit Bezug auf

die Riesen. Wien. Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wiss. 1871. Math. Naturwiss. Klasse Bd. 31, 1872.
Langhans, Anatomische Beiträge zur Kenntnis der Kretinen. Virch. Arch. Bd. 149, 1897.
Lanz, O., Zur Schilddrüsenfrage. Slg. klin. Vortr. Chir. N. F. 27, 29 (1894).
Latzko, Wien. klin. W. 1905.
Launois et Roy, Etude biologique sur les géants. Paris, 1904. Masson et Co.
Läwen, Zur Kenntnis der Wachstumsstörung am Kretinenskelett. D. Z. f. Chir. Bd. 101, 1910.
Leb, Osteomalazie und Knochenwachstumshemmungen bei Addisonscher Krankheit. Langenb. Arch. 131, 459, 1924.
Lebsche, zit. nach Goldblatt.
Leopold u. v. Reuß, zit. nach Zondek.
Levy, zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.
Liescheid und Sellheim, Osteochondritis und endokrine Störung. D. Z. Chir. 185, 2, 46 (1924).
Liesegang, Über die puerperale Osteomalazie. Virch. Arch. 257, 1925.
Linser, Über die Beziehungen zwischen Nebennieren und Körperwachstum, besonders Riesenwuchs. Beitr. z. klin. Chir. 37, 1903.
Loewy, A., Untersuchungen zur Physiologie der Geschlechtsorgane. Ergeb. d. Phys. 1903, 2.
Mandl, Therapeutischer Versuch bei einem Falle von Ostitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors. Zbl. Chir. 1926, 1.
— Klinisches und Experimentelles zur Frage der lokalisierten und generalisierten Ostitis fibrosa. Arch. f. klin. Chir. 1926.
— Über neuere chirurgische Bestrebungen bei endokrinen Erkrankungen. Wiener klin. W. Nr. 42. 1929.
— Der derzeitige Stand der Behandlung der Recklinghausenschen Knochenkrankheit (Osteodystrophia fibrosa). Wien. klin. W. 1931, S. 360.
Marchand, „Mißbildungen" in Eulenbergs Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde. 1912.
Maresch, Kongenitaler Defekt der Schilddrüse bei einem 11jährg. Mädchen mit vorhandenen „Epithelkörperchen". Zeitschr. f. Heilk. Bd. 19. 1898.
— Zur Kenntnis der polyglandulären Erkrankungen. Verh. d. deutsch. pathol. Ges. München, 1914.
— Beiträge zur Kenntnis der Hyperplasien und Tumoren der Epithelkörper. Frankf. Z. f. Pathol. 19, 159, 1916.

Marie, P., Sur deux types de déformation des mains dans acromégalie. Soc. méd. des hôp. 1. Mai, 1896.
Matti, Untersuchungen über die Wirkung experimenteller Ausschaltung der Thymusdrüse. Mitt. Grenzgeb. 24. S. 665.
Mau, zit. nach Wegelin, Handb. der inneren Sekretion v. Hirsch.
Mc. Callum und Fabyan, zit. nach Wegelin, Henke-Lubarsch Bd. 8, 1926.
Mc. Callum und Vögtlin, Zentralbl. f. d. Grenzgeb. 11.
Menge, Über Arthropathia ovaripriva. Zbl. Gynäk. 1924, Nr. 30, 1617.
Meyer, zit. nach Gudernatsch.
Minor, zit. nach M. B. Schmidt, Rachitis und Osteomalazie. Henke-Lubarsch.
Moreau, zit. nach Linser.
Morel, zit. nach W. Müller, Die normale und pathologische Physiologie des Knochens.
Moussu, zit. nach Rößle, Wachstum und Altern.
Müller, E., Theorien der Ursachen und diätetische Behandlung der Rachitis, Med. Klin. 17, 737, 1921.
Müller, P., zit. nach Wegelin. Henke-Lubarsch.
— zit. nach Novak, Über die Beziehungen zwischen Knochensystem und weiblichem Genitale.
Müller, W., Normale und pathologische Physiologie des Knochens. Barth, Leipzig, 1924.
— Biologie der Gelenke, 1929.
— Gelenkstörungen auf endokriner Basis. Beitr. klin. Chir. 143.
— Über experimentelle Wachstumshemmungen an Epiphysen und Metaphysen. D. Z. f. Chir. 212, 350 (1928).
Munk, Die chronischen Erkrankungen der Gelenke. Kraus-Brugsch. Spez. Pathol. 9, 2. T. 1923.
Nauwerck, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1899, S. 260.
Neumann, Arch. Gynäk. 47, 1894.
Nonne, Kasuistik. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 25, 1916.
Nordmann, Experimentelles und Klinisches über die Thymusdrüse. Arch. f. klin. Chir. 1914, 106, S. 172.
Novak, J., Die Bedeutung der weibl. Genitalien für den Gesamtorganismus. Jahrb. f. inn. Med. Wien. Bd. I. 1912.
— Über die Beziehungen zwischen Knochensystem und weibl. Genitale. Halban-Seitz, Biol. u. Pathol. des Weibes. 5, 2. Hälfte 237, Urban u. Schwarzenberg.
Ogata, Über das Wesen der Rachitis und Osteomalazie. Beitr. Geburtsh. 17, 23 (1923).
Ogle, zit. nach Linser.
Olivet, zit. nach Gudernatsch.

Ord, zit. nach Rößle, Wachstum und Altern.
Ordmann, zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.
Palleri, zit. nach Bayon.
Panse, zit. nach Hermstein, Schwangerschaftsstörungen im Rahmen endokriner Störungen. Handb. d. inneren Sekretion v. Hirsch.
Pappenheimer, zit. nach M. B. Schmidt.
Park und Mc. Clure, The results of thymus exstirpation in the dog. Amer. journal of children diseases. Chicago, 1919.
Paton, zit. nach Goldblatt.
Payr, zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.
Peters, zit. nach Wegelin, Handb. d. inn. Sekretion v. Hirsch.
Pighini, zit. nach Gudernatsch.
Pommer, Untersuchungen über Osteomalazie und Rachitis. Vogel, Leipzig, 1885.
Pribam, zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.
Priesel, Ein Beitrag zur Kenntnis des hypophysären Zwergwuchses. Zieglers Beitr. Bd. 67, 1920.
Randerath, zit. nach Gudernatsch.
Ranzi und Tandler, Über Thymusexstirpation. Wien. klin. W. 1909, S. 980.
v. Recklinghausen, Über Knochenstrukturen besonders der Erweichungsvorgänge in der Rachitis. Wien. klin. W. 1898.
— Festschrift der Ass. f. R. Virchow, 1891.
— Rachitis und Osteomalazie. Jena, 1910.
Reverdin, zit. nach Wieland, Die Hypothyreosen im Kindesalter. Handb. d. inneren Sekretion v. Hirsch.
Revilliod, Korresp.bl. Schweiz. Ärzte, 25, 400 (1895).
Ritter, Über Epithelkörperchenbefunde bei Rachitis u. anderen Knochenerkrankungen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 24. 1921.
Roberts, zit. nach Falta.
Rößle, Myxödem durch totale Thyreoaplasie. Korresp.bl. d. allg. ärztl. Ver. Thür. N. 1920, 112.
— Wachstum und Altern II. Lubarsch-Ostertag 20. II. 1, 369.
— Demonstration von 2 Fällen von Dystrophia-adiposogenitalis. Ref. Münch. med. Wschr. Nr. 37, 1916.
v. Rosthorn, Anatomische Veränderungen während der Schwangerschaft. v. Winckels Handb. d. Geb. 1903, I. 1.
Roth, Verhandlungen d. Ges. d. Ärzte Zürichs. Korresp.bl. Schweizer Ärzte 1918, 951.
Sacchi, zit. nach Linser.
Salkind, zit. nach Gudernatsch.
Sandocz, Beitrgeä zur Frage der Osteochondritis deformans juvenilis. Beitr. klin. Chir. 143, 198 (1928).

Sauer, Über Spätrachitis und ihre Beziehung zu den endokrinen Drüsen. D. Z. f. Chir. 162, 356 (1921).
Schäfer, zit. nach Gudernatsch.
Schiff, A., Eine Osteomalazieepidemie in Wien. Münch. med. Wschr. 66, 397, 1919.
Schiff, E., Unstimmigkeiten zwischen klinischer und anatomischer Rachitisdiagnose. Mschr. Kinderheilk. 22, 46, 1921.
Schlagenhaufer, Wien. klin. Wschr. 1915.
Schlesinger, Zur Kenntnis der gehäuften osteomalazieähnlichen Zustande in Wien. Wien. klin. W. 1919, Nr. 10.
— Zur Kenntnis der Akromegalie und akromegalischen Zustände. Wien. klin. W. 1897.
Schlesinger, zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.
Schmidt, A., Zur Ätiologie der Coxa vara und der Perthesschen Krankheit. Z. orth. Chir. 48, H. 2. 229.
Schmidt, M. B., Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Knochen, Ergeb. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1897, 4, 1898, 5.
— Rachitis und Osteomalazie. Handb. d. spez. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. IX, 1. 1929.
Schmorl, Über die Knorpelverkalkung bei Rachitis. Zbl. Path. 16, 818 (1905).
— Über Rachitis tarda, Dtsch. Arch. klin. Med. 85, 170 (1905).
— Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankungen. Ergeb .d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 4, 1909.
— Über die Beziehungen der Knorpelmarkkanäle zu der bei Rachitis sich findenden Störung der enchondralen Ossifikation. Verh. dtsch. path. Ges. 13, 40 (1909).
— Verh. dtsch. path. Ges. 1926, 71. 1930, 25, 205. Klin. Wschr. 1926, 496.
Scholz, Klinische und anatomische Untersuchungen über den Kretinismus. Berlin, 1906.
Schüller, Rachitis tarda und Tetanie, Wien. med. Wschr. 59, 2237 (1909).
Schulze, A., Über einen Fall von Athyreosis congenita. (Myxödem). Virch. Arch. 232, 1921.
Scipiades, Über Osteomalazie. Eine innersekretorische Studie. Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1919, 81, S. 156.
v. Seemen, Osteochondropathia cretinoidea. Arch. klin. Chir. 152 (Kongreßber.).
Seitz, Verh. dtsch. Ges. Gynäkol. 15, 213 (1913).
Sellheim, Kastration und Knochenwachstum. Hegars Beitr. zur Geburtsh. u. Gynäkol. 1899, 2.
Ser, zit. nach Bayon.

Siegert, Die Athyreose im Kindesalter. Handb. der inneren Sekretion v. Hirsch.
Simmonds, Über Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. Deutsche med. Wschr. 1914, Nr. 7.
— Über Kachexie hypophysären Ursprungs. Deutsche med. Wschr. 1916, Nr. 7.
— Zwergwuchs bei Atrophie der Hypophyse. Deutsche mediz. Wschr. 1919, 18.
Smith, zit. nach Gudernatsch.
Snapper, Parathyreoid tumor and changes of the bones. Arch. int. Med. 46, 505 (1930).
Sommer und Flörcken, zit. nach Gudernatsch.
Steinach, zit. nach Gudernatsch.
Steinlin, Einfluß des Schilddrüsenverlustes auf die Heilung von Knochenbrüchen. Arch. f. klin. Chir. 1900, 60, S. 257.
Sternberg, Vegetationsstörungen und Systemerkrankungen der Knochen. Notnagels Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. Bd. 7. 1899.
Stettner, Über den Einfluß von Krankheiten und von Pflegeschaden auf die Ossifikation. Ref. Münch. med. Wschr. 1920, S. 1079.
Stoccada, Untersuchungen über Synchondrosis sphenooccipitalis und der Ossifikationsprozeß bei Kretinismus und Athyreosis. Zieglers Beitr. Bd. 61, 1916.
Stöltzner, Nebennieren und Rachitis. Med. Klin. 1908, 18—22.
Strada, Pathologica, 1, 423 (1909), zit. nach Goldblatt.
Strauch, Über Epithelkörperchentumoren und ihre Beziehungen zu den osteomalazischen Knochenerkrankungen. Frankf. Zeitschr. Path. 28, 319 (1922).
Szenes, Über alimentär entstandene Spontanfrakturen und ihren Zusammenhang mit Rachitis tarda und Osteomalazie. Mitt. Grenzgeb. 33, 618 (1921).
Tandler und Groß, Einfluß der Kastration auf den Organismus. Wien. klin. W. 1907.
— Beschreibung eines Eunuchenskelettes. Arch. f. Entw. Mech. d. Organismen. 1909, 27, S. 35.
— Die Skopzen. Ibid. 1910, 30. S. 290.
Thannhauser, Krankheiten der Knochen, Muskeln und Gelenke. Lehrb. d. inn. Med. von Bergmann, Doerr u. a. 1931.
Thomas, Der Thymus als Wachstumsorgan. Handb. d. inn. Sekretion v. Hirsch.
Thomas und Delhougne, Innere Sekretion in der ersten Lebenszeit. Jena, 1926.

Thompson und Swarts, zit. nach W. Müller, Die normale und pathologische Physiologie des Knochens.
Umber, Die endokrine Periarthritis. Dtsch. med. Wschr. 1926, H. 39.
Vassalle, zit. nach Gudernatsch.
Veillon, zit. nach Bayon.
Vincent, zit. nach Gudernatsch.
Wagner v. Jauregg, Über den Kretinismus, Mitt. Ver. Ärzte v. Steiermark 1893, 4.
Walter, Über Wachstumsschädigungen junger Tiere durch Röntgenstrahlen. Fortschr. Röntgenstr. 1912, 19.
Wegelin, Über die Ossifikationsstörungen beim endemischen Kretinismus und Kropf. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte Bd. 46. 1916. Nr. 20.
— Knochen von 2 Fällen von kongenitaler Athyreosis. Schweiz. med. Wschr. 1912, 16.
— Drüsen mit innerer Sekretion. Handb. v. Henke-Lubarsch Bd. 8. 1926.
Weigert, zit. nach Falta.
Wenckebach, Über Rachitis tarda. Wien. klin. Wschr. 32, 295, 1919.
Westhues, zit. nach Mandl.
Weygandt, Über Virchows Kretinentheorie. Neurolog. Zentralbl. 1904. Jahrg. 23.
Wichmann, Ostitis fibrosa generalisata v. Recklinghausen und Epithelkörperchen. D. Z. f. Chir. 1932, H. 9 u. 10.
— zit. nach W. Müller, Biologie der Gelenke.
Wieland, Die Hypothyreosen im Kindesalter. Handb. d. inn. Sekretion v. Hirsch.
Zöllner, Ein Fall von Tumor der Schädelbasis, ausgehend von der Hypophyse. Arch. f. Psych. 44, 1908.
Zondek, H., Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin, Springer, 1926.

Lebenslauf.

Am 26. Mai 1908 wurde ich als Sohn des früheren Schiffskapitäns der Handelsmarine und späteren verstorbenen Kaufmanns Friedrich Dieckmann in Leer (Ostfriesland) geboren. Nach Besuch der dortigen Volksschule und des Realgymnasiums bestand ich Ostern 1928 meine Reifeprüfung. Mein medizinisches Studium betrieb ich in Berlin. Ende des Sommersemesters 1930 bestand ich hier mein Physikum und am 7. März 1934 die ärztliche Staatsprüfung. Vom 1. April 1934 bis 1. Oktober 1934 war ich als Med.-Praktikant an der I. Med. Klinik der Charité, Berlin und vom 1. Oktober 1934 bis zum 31. März 1935 in gleicher Eigenschaft am Städt. Krankenhaus Demmin i. Pom. Seit dem 1. April 1935 bin ich Assistenzarzt am Städt. Krankenhaus Demmin i. Pom.